

ZUR DARSTELLUNG
3. 5. 6 - SUBSTITUIERTER
2 - ARYLINDOLE

von
Dieter Zeh
aus
Königstein/Elbe

ZUR DARSTELLUNG

3. 5. 6 - SUBSTITUIERTER

2 - ARYLINDOLE

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Dieter Zeh

aus

Königstein/Elbe

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 1975

Vorsitzender der
kommissarischen

Promotionskommission : Universitätsprofessor Dr. H. Behrens

Erstberichterstatte r : Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatte r : Universitätsprofessor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1971 bis
Juli 1974 im Institut für Angewandte Chemie der Universität
Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und die
stets fördernde Unterstützung bei ihrem Fortgang.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	
Struktur-Wirkungsbeziehungen aromatischer Diamidine	3
A) <u>2-Phenylindole und -indolenine</u>	
6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indolenin	12
6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol	13
6-Brom-2-(4-methoxyphenyl) indol	14
6-Brom-2-[4-(β -(4'-bromphenoxy) äthoxy) phenyl] indolenin	14
6-Amidino-2-[4-(β -(4'-amidinophenoxy) äthoxy) phenyl] indol- dihydrochlorid	16
B) <u>2-(2-Furyl)- und 2-(2-Thienyl) indole</u>	
6-Brom-2-(2-thienyl) indol	19
6-Brom-2-(2-furyl) indol	19
3-Methyl-2-(2-thienyl) indol	19
2-(2-Furyl)-3-methylindol	19
C) <u>5-Nitro-2-arylindole</u>	
6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-nitroindol	20
3-Methyl-5-nitro-2-(2-thienyl) indol	22
D) <u>Diamidine des 2-Phenylindols</u>	
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-nitroindol-dihydrochlorid	23
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-aminoindol-trihydrochlorid ..	25
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-diazoindolenin-dihydrochlorid	25
3-Acetamido-6-amidino-2-(4-amidinophenyl) indol-dihydrochlorid	25
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-succinylmonoamidoindol- dihydrochlorid	25

E) <u>6-Brom-3-nitro-2-phenylindole</u>	26
6-Brom-3-nitro-2-phenylindol	26
6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol	26
F) <u>3-Azo-2-phenylindole</u>	29
3-(4-Cyanophenylazo)-2-phenylindol	29
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-(4-amidinophenylazo) indol- trihydrochlorid	29
G) <u>2-Azoindol</u>	33
6-Brom-2-(4-bromphenylazo)-3-methylindol	33
UV-Spektren	36
Massenspektrum	37, 38

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben	39
A) <u>2-Phenylindole und -indolenine</u>	
2'-Nitrodesoxybenzoin (1a)	42
4-Hydroxy-2'-nitrodesoxybenzoin (1b)	42
4'-Brom-2'-nitro-4-hydroxydesoxybenzoin (1c)	43
4-Hydroxy-2', 4'-dinitrodesoxybenzoin (1d)	44
6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indolenin (2)	45
2-Phenylindol (3a)	46
2-(4-Hydroxyphenyl) indol (3b)	46
6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3c)	47
6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3c)	47
6-Brom-2-(4-methoxyphenyl) indol (3d)	48
6-Brom-1-(4-bromphenoxyäthyl)-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3e)	49
2-Brom-1-(4-bromphenoxy) äthan (4)	50
1-(4-Bromphenoxy)-2-phenoxyäthan (5)	50

4'-Brom-2'-nitro-4- [β-(4''-bromphenoxy) äthoxy] desoxy- benzoin (6)	51
6-Brom-2- [4-(β-(4'-bromphenoxy) äthoxy) phenyl] indolenin (7)	52
6-Brom-2- [4-(β-(4'-bromphenoxy) äthoxy) phenyl] indol (8a) ...	53
6-Cyano-2- [4-(β-(4'-cyanophenoxy) äthoxy) phenyl] indol (8b) ..	54
6-Amidino-2- [4-(β-(4'-amidinophenoxy) äthoxy) phenyl] indol- dihydrochlorid (8c)	55

B) 2-(2-Furyl)- und 2-(2-Thienyl) indole

2-Nitrobenzyl-2-thienylketon (9a)	56
(4-Brom-2-nitrobenzyl)-2-thienylketon (9b)	57
2-Furyl-2-nitrobenzylketon (9c)	58
(4-Brom-2-nitrobenzyl)-2-furylketon (9d)	59
2-(2-Thienyl) indol (10a)	60
6-Brom-2-(2-thienyl) indol (10b)	60
2-(2-Furyl) indol (10c)	61
6-Brom-2-(2-furyl) indol (10d)	62
(5-Brom-2-furyl) methylketon (11a)	63
Methyl-(5-nitro-2-furyl) keton (11b)	63
(5-Brom-2-furyl) methylketonphenylhydrazon (12a)	64
Methyl-(5-nitro-2-furyl) ketonphenylhydrazon (12b)	64
Erfolgloser Versuch zur Darstellung von	
2-(5-Brom-2-furyl) indol	65
Erfolgloser Versuch zur Darstellung von	
2-(5-Nitro-2-furyl) indol	66
Äthyl-2-thienylketonphenylhydrazon (13a)	66
Äthyl-2-furylketonphenylhydrazon (13b)	67
3-Methyl-2-(2-thienyl) indol (14a)	67
2-(2-Furyl)-3-methylindol (14b)	69

C) 5-Nitro-2-arylindole

5-Nitro-2-phenylindol (15a)	70
6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-nitroindol (15b)	71

3,5-Dinitro-2-phenylindol (16)	71
3-Methyl-2-phenylindol (17)	72
3-Methyl-5-nitro-2-phenylindol (18)	73
3-Methyl-5-nitro-2-(2-thienyl) indol (19)	73

D) Diamidine des 2-Phenylindols

6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-oximinoidolenin (20a)	75
6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-oximinoidolenin (20c)	75
6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-nitroindol (21a)	76
6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol (21b)	77
6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-nitroindol (21c)	78
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-nitroindol-dihydrochlorid (21d)	79
3-Amino-6-cyano-2-(4-cyanophenyl) indol (22a)	80
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-aminoindol-trihydrochlorid (22b)	81
6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-diazoindolenin (23a)	82
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-diazoindolenin- dihydrochlorid (23b)	82
3-Acetamido-6-amidino-2-(4-amidinophenyl) indol- dihydrochlorid (24a)	83
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-succinylmonoamidoindol- dihydrochlorid (24b)	84

E) 6-Brom-3-nitro-2-phenylindole

2-(4-Bromphenyl) indol (25)	85
2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol (27a)	85
6-Brom-3-nitro-2-phenylindol (27b)	86

F) 3-Azo-2-phenylindole

3-(4-Cyanophenylazo)-2-phenylindol (28a)	88
6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-(4-amidinophenylazo) indol- trihydrochlorid (28b)	89

G) 2-Azoindol

6-Brom-3-methylindol (29) 90

6-Brom-2-(4-bromphenylazo)-3-methylindol (30) 91

Literaturverzeichnis 93

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Aus 2-Nitro- oder 2,4-Dinitro- oder 4-Brom-2-nitrophenylessigsäure und Phenol oder Phenoläthern wurden in technischer, wasserfreier Flußsäure 2'-Nitrodesoxybenzoine 1 a-d, 6, erhalten, die mit frisch gefälltem Eisen(II)-hydroxyd alkalisch zu Indoleninen 2, 7, und die mit Zink-Staub in Eisessig sauer zu Indolen 3 a-c, 8a, ringgeschlossen werden konnten. Auf diese Weise wurden 2-Phenylindol (3a), 2-(4-Hydroxyphenyl) indol (3b), 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3c), 6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy)äthoxy) phenyl] indol (8a) erhalten. Letzteres ließ sich über das mit Kupfer(I)-cyanid erhältliche Dinitril (8b) in das 6-Amidino-2-[4-(β-(4-amidinophenoxy)äthoxy) phenyl] indol-dihydrochlorid (8c) überführen.

Alkylierung von 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3c) mit Diazomethan gab 6-Brom-2-(4-methoxyphenyl) indol (3d), während mit 2-Brom-1-(4-bromphenoxy) äthan (4) in Äthanol und Natriumäthylat nur 6-Brom-1-(4-bromphenoxy-äthyl)-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3e) gefaßt wurde.

2-Nitrobenzyl-2-thienylketone und 2-Nitrobenzyl-2-furylketone, die durch Friedel-Crafts- Acylierung von Thiophen und Furan zugänglich sind, wurden mit Zink-Staub in Eisessig zu den entsprechenden Indolen ringgeschlossen. Durch anschließende Methylierung mit Natriummethylat erhielt man 3-Methyl-2-(2-thienyl) indol (14a) und aus Äthyl-2-furylketon und Phenylhydrazin mit Polyphosphorsäure 2-(2-Furyl)-3-methylindol (14b).

Durch Nitrierung mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure wurden 5-Nitro-2-phenylindol (15a), 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-nitroindol (15b), 3-Methyl-5-nitro-2-phenylindol (18) und 3-Methyl-5-nitro-2-(2-thienyl) indol (19) aus den unnitrierten Verbindungen dargestellt.

Durch Umsetzung von 2-Phenylindolen mit Natriumnitrit in Eisessig wurden 3-Oximino-2-phenylindolenine und bei weiterer Umsetzung 3-Nitro-2-phenylindole erhalten, die durch Reduktion in 3-Amino-2-phenylindole umgewandelt wurden. Durch anschließende Diazotierung wurden 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-diazoindolenin (23a) und 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-diazoindolenin-dihydrochlorid (23b) und durch weitere Acylierung 3-Acetamido-6-amidino-2-(4-amidinophenyl)indol-dihydrochlorid (24a) und 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-succinylmonoamidoindol-dihydrochlorid (24b) gewonnen.

Durch Bromierung von 3-Nitro-2-phenylindol und von 2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol, die durch Umsetzung mit Natriumnitrit aus 2-Phenylindol und 2-(4-Bromphenyl)indol gewonnen wurden, mit Brom in Eisessig waren 6-Brom-3-nitro-2-phenylindol (27b) und 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol (21b) zugänglich.

Durch Azokupplung wurden 3-(4-Cyanophenylazo)-2-phenylindol (28a) und 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-(4-amidinophenylazo)indol-trihydrochlorid (28b) aus den entsprechenden Diazobenzolen und 2-Phenylindolen dargestellt.

6-Brom-3-methylindol (29), das aus 6-Bromindol-2-carbonsäure durch Methylierung im Autoklav bei 200°C hergestellt wurde, konnte mit diazotiertem 4-Bromanilin zu 6-Brom-2-(4-bromphenylazo)-3-methylindol (30) gekuppelt werden.

THEORETISCHER TEIL

Die Einführung der Diamidine in die Therapie der Schlafkrankheit ist der Überlegung von K. S c h e r n ¹⁾ sowie N. und H. v. J a n c s o ²⁾ zu danken, daß eine Herabsetzung des Glukosegehaltes des Blutes die gegen Glukosemangel sehr empfindlichen Trypanosomen schädigen sollte. Ein blutzuckersenkendes Arzneimittel wurde seiner Zeit im Synthalin A^(R) (Formelbild I), 1,10-Diguanidinodekan, gefunden. Es erwies sich in der Tat darüber hinaus als wirksam gegen Trypanosomen ^{1, 2)}. Diese Wirksamkeit wurde bereits von K. S c h e r n ¹⁾ nicht nur auf die indirekte blutzuckersenkende Wirkung zurückgeführt, sondern noch auf eine spezifisch toxische Wirkung auf Trypanosomen, was E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁴⁾ in der Liverpool School of Tropical Medicine durch in vitro-Versuche bewiesen. H. K i n g, E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁵⁾ zeigten bald darauf, daß die dem Synthalin A^(R) entsprechenden aliphatischen Diamidine noch aktiver waren, wobei das Optimum in dieser Reihe beim 1,11-Diamidinoundekan-dihydrochlorid (Formelbild II) lag.

Eine Einführung aromatischer Ringe an Stelle der Kette aus aliphatisch gebundenen Kohlenstoffatomen ⁶⁾ wurde bei der Firma May & Baker Ltd., Dagenham, England, intensiv weiterverfolgt. Als erstes Präparat aus dieser Reihe wurde 1939 das Stilbamidin^(R) ⁸⁾ (Formelbild III), trans-4,4'-Diamidinostilben, und bald darauf das Pentamidin^(R) ⁹⁾ (Formelbild IV), 1,5-Bis-(4-amidinophenoxy)pentan, in den Handel gebracht. Die Wirksamkeit dieser beiden Diamidine richtet sich hauptsächlich gegen die humanpathogenen Trypanosomen ¹⁰⁾ der T. brucei-Gruppe, T. rhodesiense und T. gambiense. Sie besitzen keine brauchbare Wirksamkeit gegen das rinderpathogene Trypanosoma congolense, dessen Infektion in Afrika große wirtschaftliche und ernährungsmäßige Schäden verursacht. Über den Wirkungsmechanismus kann gesagt werden, daß Pentami-

din ^(R) die Synthese der DNA nicht spezifisch hemmt, es sind auch die Synthesen von RNA, Phospholipiden und Proteinen betroffen; man nimmt an, daß Pentamidin ^(R) die oxydative Phosphorylierung unterdrückt und damit Anlaß zur Hemmung verschiedener Zellfunktionen gibt ¹¹⁾.

Neuen Auftrieb erhielt die Verbindungsklasse der Diamidine durch H. J e n s c h ¹³⁾ in den Farbwerken Hoechst, der ein aromatisches Diamidin mit Stickstoffatomen als "Brücke" entwickelte. Das Präparat kam als Berenil ^(R) ¹⁴⁾ (Formelbild V), 1,3-Bis-(4-amidinophenyl) triazen, in den Handel. Berenil ^(R) erwies sich nicht nur gegen humanpathogene Trypanosomen, sondern auch gegen die rinderpathogenen Trypanosomen, T. congolense und T. vivax, als hochwirksam. Es wird rasch irreversibel an die Trypanosomen gebunden und blockiert deren Kohlehydratstoffwechsel ³⁾. Einen Hinweis auf den Wirkungsmechanismus gibt die selektive Hemmung der DNA im Kinetoplasten der Trypanosomen ¹⁵⁾, wobei ein Komplex zwischen Berenil ^(R) und DNA entsteht ¹⁶⁾.

Eine wichtige Verbindung aus der Klasse des 6-Phenylphenanthridiniums ist das bei der Firma B o o t s, Nottingham, England, synthetisierte Ethidium ^(R) ¹⁷⁾ (Formelbild VI), 3,8-Diamino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-bromid, das gegen Trypanosoma congolense wirksam ist.

Schließlich hat die Kombination des Ethidium ^(R) mit dem Berenil ^(R) bei May & Baker zu dem gegen Trypanosoma congolense höchst wirksamen Samorin ^(R) ^{18,19)} (Formelbild VII), 8-(3-Amidinophenyl-diazoamino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid-hydrochlorid, geführt.

Die Beobachtung, daß sich das trans-4,4'-Diamidinostilben erheblich wirksamer erwies als das cis-Isomere ²⁰⁾, und daß sich das trans-Stilbamidin

bei Lichteinwirkung photochemisch rasch verändert, wobei neben Dimerisierung auch eine Umlagerung zum cis-Stilbamidin auftrat, führte A.J. Henry²¹⁾ zu der Überlegung, daß eine Festlegung der Doppelbindung in der trans-Form durch Ringschluß zum 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)inden alle trypanociden Vorteile des nicht ringgeschlossenen trans-4,4'-Diamidino- α -methylstilben besitzen könnte, ohne die Möglichkeit der Umlagerung in die cis-Form unter Wirksamkeitsverlust. Es ist nicht bekannt, ob auch schon J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wiberley²²⁾ an die Vorstellung von A.J. Henry²¹⁾ anknüpften, als sie 1950 trypanocide Diamidine aus der Reihe des 2-Phenylbenzoxazols, des 2-Phenylbenzthiazols und des 2-Phenylbenzimidazols herstellten. Als wirksamste Verbindung dieser Reihe erwies sich das 5 (bzw. 6)-Amidino-2-(4-amidinophenyl)benzimidazol, das nicht nur gegen menschenpathogene, sondern auch gegen rinderpathogene Trypanosomen gut wirkt.

Diese Idee ist erst 1970 von O. Dann und Mitarb.²³⁾ wieder aufgegriffen worden. Er verwirklichte den halbseitigen Ringschluß des Stilbamidins zunächst über eine Schwefelbrücke zum 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)thionaphthen²³⁾, das ausgezeichnet trypanocid gegen Trypanosoma gambiense wirkt. Der spätere isostere Ersatz von -S- gegen -O-, -CH₂- und -NH- hatte auf das Wirkungsspektrum folgenden Einfluß:²⁴⁾ 5-Amidino-2-(4-amidinophenyl)benzofuran-dihydrochlorid übertraf die anderen Verbindungen in der Wirksamkeit gegenüber Trypanosoma rhodesiense. Es war auch besser wirksam als die entsprechende 6-Amidino-Verbindung. 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)inden-dihydrochlorid führte zu einem Wirkungsspektrum, das dem des entsprechenden Thionaphthens ähnelt²³⁾, mit Schwerpunkt gegen Trypanosoma gambiense.

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol-dihydrochlorid besitzt einen ungewöhnlichen, optimalen Wirkungsschwerpunkt gegen Trypanosoma congolense und ist darin dem Berenil^(R) gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen²⁴⁾. Die Einführung einer Methylgruppe in 3-Stellung vermindert die Wirksam-

keit gegen rinderpathogenes *T. congolense* auffällig ²⁴⁾.

H. F i c k ²⁵⁾ untersuchte, wie sich das sehr gute Wirkungsspektrum des 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol ²⁶⁾ ändert, wenn man zusätzlich eine Phenylsubstitution in 3-Stellung vornimmt. Die Verbindung zeigte im Mäuseversuch keine nennenswerten trypanociden Eigenschaften mehr.

Um die überragende Wirksamkeit des 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol ²⁶⁾ gegenüber rinder-pathogenen *Trypanosoma congolense* auch in der Prophylaxe erfolgreich einsetzen zu können, bestand meine Aufgabe darin, durch Einführung von Substituenten in 3-Stellung die Verweildauer der Verbindung im Organismus zu verlängern. Bei einer größeren Lipophilie z.B. sollte die Verbindung leichter in das Körpergewebe aufgenommen werden und aus diesem "Depot" langsam wieder abgegeben werden.

Es wurden folgende Substitutionen in 3-Stellung vorgenommen:

- a) $-\text{NO}_2$
- b) $-\text{NH}_2$
- c) $+\text{N}=\text{N}-$
- d) $-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{NH}_2)_2 \text{Cl}^-$
- e) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$
- f) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Die Substitutionen b) - f) erwiesen sich als wirksamkeitsbeeinträchtigend gegenüber dem 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol ²⁶⁾, wenn auch innerhalb der Reihe von b) nach f) im Mäuseversuch eine längere Wirkungsdauer festgestellt werden konnte.

Die Nitroverbindung a) erwies sich als überraschend toxisch; daraus kann auf eine Reaktion der Nitrogruppe, wahrscheinlich eine Hydrierung,

geschlossen werden. Nachdem jedoch die Aminoverbindung b) keine gute Wirksamkeit gegen *T. congolense* zeigte, entfielen alle Erwartungen, die sich darauf gründeten, daß aus a) oder aus d) oder aus e) sowie f) im Organismus b) entstehen kann. Dasselbe gilt für ein etwaiges Kupplungsprodukt von c) im Organismus.

Der Arbeitskreis von H. L o e w e und J. U r b a n i e t z ^{27, 28, 29)} bei den Farbwerken Hoechst hatte festgestellt, daß Verbindungen, die durch eine Amidinophenoxy-Gruppe erweitert wurden, eine gute trypanocide Wirksamkeit mit einer verbesserten Hemmwirkung gegen Leishmanien brachten. H. F i c k ²⁵⁾ stellte bei 6-Amidino-2-[4-(4-amidinophenoxy) phenyl]indol eine beachtenswerte Aktivität gegen *Trypanosoma rhodesiense* und *gambiense* fest. Es zeigte ebenso wie das von H. L o e w e ³⁰⁾ dargestellte isostere 5-Amidino-2-[4-(4-amidinophenoxy) phenyl]-1H-benzimidazol eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haem.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*.

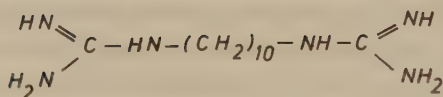
Die Untersuchung des Einflusses einer Variation der Phenoxyerweiterung auf die mikrobielle Hemmwirkung, die H. F i c k ²⁵⁾ noch in Angriff genommen hatte, wurde von mir zu Ende geführt. Die Phenoxyerweiterung wurde durch eine Phenoxyäthoxyerweiterung ersetzt. Die entstandene Verbindung, ein 6-Amidino-2-[4-(β-(4-amidinophenoxy) äthoxy) phenyl]indol-dihydrochlorid, zeigte eine ähnliche bakteriostatische Hemmwirkung wie das 6-Amidino-2-[4-(4-amidinophenoxy) phenyl]indol-dihydrochlorid.

Trypanocide Diamidine können die Aktivität einer Reihe von Enzymen beeinflussen ³¹⁾. Die Enzyme, die zu derartigen Versuchen verwendet wurden, stammten jedoch überwiegend von Säugetieren oder Bakterien und nur in seltenen Fällen von *Trypanosomen*. Es ist nicht auszuschließen, daß sich Enzyme unterschiedlicher Herkunft gegenüber Diamidinen verschieden

verhalten. Dies wäre ganz im Sinne des chemotherapeutischen Prinzips, daß ein Wirkstoff für einen Parasiten toxischer ist als für den Wirt.

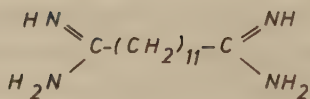
FORMELBILDER

I.



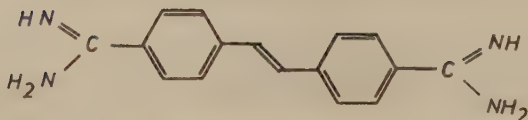
SYNTHALIN A^(R)

II.



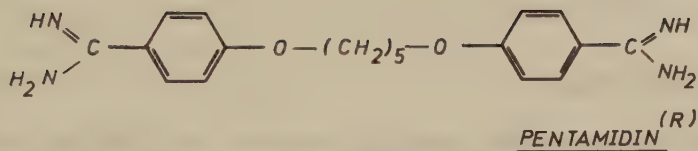
1,11-Diamidino undekan

III.

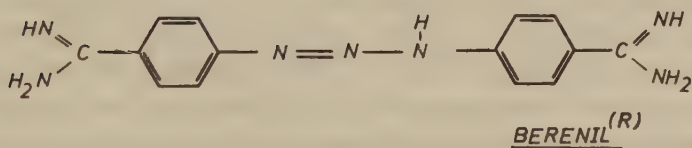


STILBAMIDIN^(R)

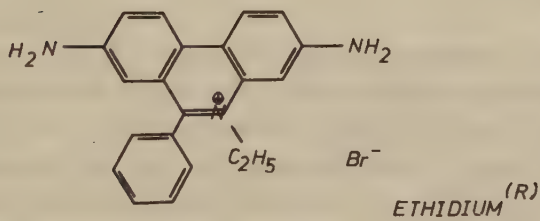
IV.



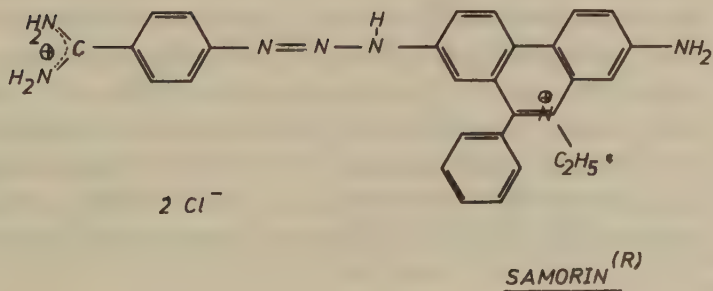
V.



VI.



VII.



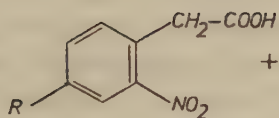
A) 2-Phenylindole und -indolenine

Formelschema I:

Die von verschiedenen Autoren gut untersuchte Darstellung des unsubstituierten 2-Phenylindols wurde zuerst von A. Pictet³⁴⁾ und kurz darauf von E. Fischer³²⁾ durchgeführt. Dabei ging E. Fischer³²⁾ von Acetophenon und Phenylhydrazin aus, die zum entsprechenden Hydrazon umgesetzt wurden. Letzteres führte durch Erhitzen mit Zink(II)-chlorid zum 2-Phenylindol. O. List³³⁾ hatte 2-Phenylindol dadurch dargestellt, daß er 2'-Nitrodesoxybenzoin mit Zink-Staub und Ammoniak behandelte. Der Vorteil dieser Synthese liegt darin, daß man einheitliche Produkte erhält, während beim Fischer-Indolringschluß mit metasubstituierten Phenylhydrazinen Gemische von 6- und 4-substituierten Indolen anfallen^{35, 36)}.

2'-Nitrodesoxybenzoin wurde von A. Pictet³⁴⁾ und O. List³³⁾ durch Nitrierung von Desoxybenzoin in schlechten Ausbeuten und schlechter Reinheit erhalten. Auch die Friedel-Crafts-Acylierungen mit Aluminiumchlorid aus 2-Nitrophenylessigsäurechlorid und Benzol³⁷⁾ und nach S. Weisl³⁸⁾ aus 2-Nitrophenylessigsäurechlorid und Phenol in Nitrobenzol führten nur bei Verbindung 1a zu befriedigenden Ergebnissen. Zur Darstellung von 1b-d griff ich auf eine Methode zurück, nach der O. Dann, J. Lang und H. Vohl³⁹⁾ 4-Hydroxydesoxybenzoin synthetisiert hatten. Sie setzten Phenylessigsäure und Phenol in technischer, wasserfreier Flußsäure um und erhielten 4-Hydroxydesoxybenzoin in sehr guten Ausbeuten. In meinen Versuchen konnten die Verbindungen 1a-d mit Hilfe der Fluorwasserstoffkondensation glatt hergestellt werden. Neben den durch Kondensation in para-Stellung entstandenen Hauptprodukten 1b-d bildeten sich dabei auch die durch ortho-Substitution entstandenen Nebenprodukte. Das DC zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluo-

FORMELSCHEMA I

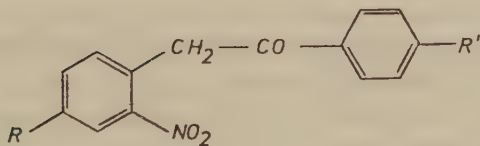
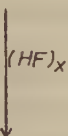


$R = H, Br, NO_2$

+



$R' = H, OH$

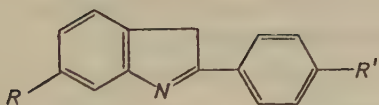


1a : $R = H, R' = H$ ³³⁾

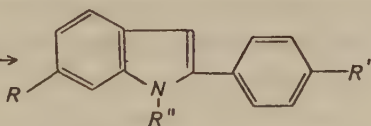
1b : $R = H, R' = OH$

1c : $R = Br, R' = OH$

1d : $R = NO_2, R' = OH$



2 : $R = Br, R' = OH$



3a : $R = H, R' = H, R'' = H$ ³⁴⁾

3b : $R = H, R' = OH, R'' = H$

3c : $R = Br, R' = OH, R'' = H$

3d : $R = Br, R' = OCH_3, R'' = H$

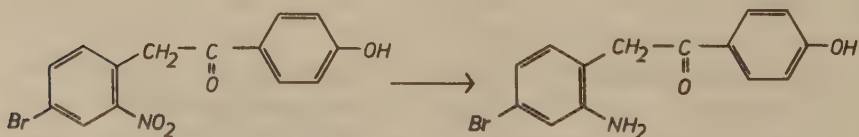
3e : $R = Br, R' = OH, R'' = CH_2CH_2O-C_6H_4-Br$

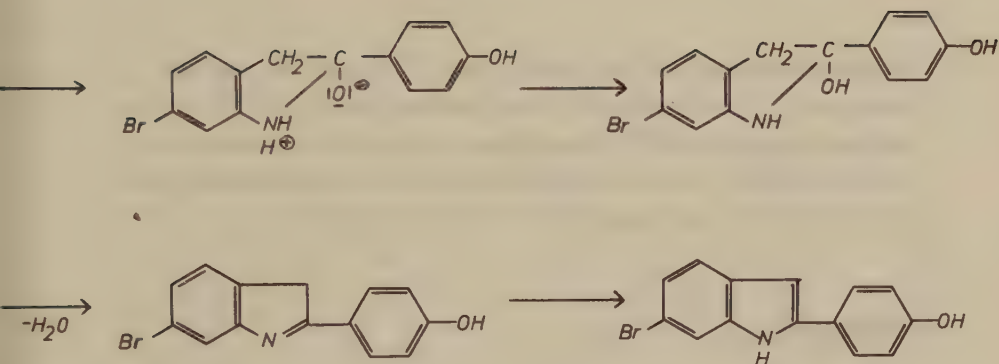
reszein - Lösung im UV-Licht zwei dunkle Flecken von unterschiedlicher Stärke. Neben dem Hauptprodukt, dem in 4-Stellung substituierten 2'-Nitro-desoxybenzoin, waren noch die in 2-Stellung substituierten Isomeren 2-Hydroxy-2'-nitrodesoxybenzoin, 4'-Brom-2'-nitro-2-hydroxydesoxybenzoin und 2-Hydroxy-2',4'-dinitrodesoxybenzoin entstanden. Die Abtrennung konnte säulenchromatographisch im Vorlauf erfolgen, Säulenmaterial Kieselgel, Elutionsmittel Benzol-Aceton, 9 + 1. Auf die Trennung der Isomeren wurde später verzichtet, da ich nach erfolgtem reduktiven Ringschluß im DC ein offenbar einheitliches Produkt erhielt.

Der Versuch, 4'-Brom-2'-nitro-4-hydroxydesoxybenzoin (1c) mit 2-Brom-1-(4-bromphenoxy)äthan (4) ⁴⁰⁾ zu alkylieren, scheiterte. Es konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

O. L i s t ³³⁾ hatte aus 2'-Nitrodesoxybenzoin durch Reduktion mit Zink-Staub in Ammoniak 2-Phenylindol erhalten. A. R e i s s e r t ⁴¹⁾ kam durch Umsetzung von 2-Nitrophenylbrenztraubensäure mit Eisen(II)-sulfat in Ammoniak und mit Zink-Staub in Eisessig zu Indol-2-carbonsäure. Befriedigende Ergebnisse lieferten auch Eisenpulver in Salzsäure ⁴²⁾ als Reduktionsmittel und die katalytische Reduktion mit Platin als Katalysator ⁴³⁾.

Der reduktive Ringschluß von 1c wurde zunächst nach A. R e i s s e r t ⁴¹⁾ und F. C. U h l e ⁴⁴⁾ mit frisch gefälltem Eisen(II)-hydroxyd in Ammoniak durchgeführt. Die entstandene Verbindung zeigte im IR-Spektrum keine NH-Bande und erwies sich als 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl)indolenin. Die Reaktion verläuft analog der Bildung einer Schiff'schen Base:





Das Entstehen des Indolenin kann so gedeutet werden, daß im alkalischen Milieu mit Eisen(II)-hydroxyd als Reduktionsmittel das 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indolenin die größere Stabilität gegenüber dem 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol besitzt, und die Reaktion auf der Stufe des Indolenin zum Stehen kommt.

Wurde jedoch anstatt mit Eisen(II)-hydroxyd in Ammoniak mit Zink-Staub in Eisessig gearbeitet, konnten die Indole 3 a-c in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. A. K o r c z y n s k i und L. K i e r z e k ⁴⁵⁾ glaubten 2-(4-Hydroxyphenyl) indol (3b) erhalten zu haben, als sie 4-Hydroxy-acetophenon-phenylhydrazon mit Nickel(II)-chlorid auf 240°C erhitzen. Sie erhielten ein Produkt, das einen Schmelzpunkt von 70°C besaß und das nach meinen Erkenntnissen nicht die angegebene Verbindung darstellte, da die von mir isolierte Substanz einen Schmelzpunkt von 227-229°C hatte. Da zwischen den Verbindungen 2 und 3c Tautomerie besteht, sollte sich Verbindung 2 in Verbindung 3c umwandeln lassen. Diese Umwandlung gelang unter den gleichen Bedingungen, unter denen 3c zugänglich ist, mit Zink-Staub in Eisessig. 2'.4'-Dinitro-4-hydroxydesoxybenzoin (1d) ergab bei der Reduktion mit Zink-Staub in Eisessig keine faßbaren Produkte.

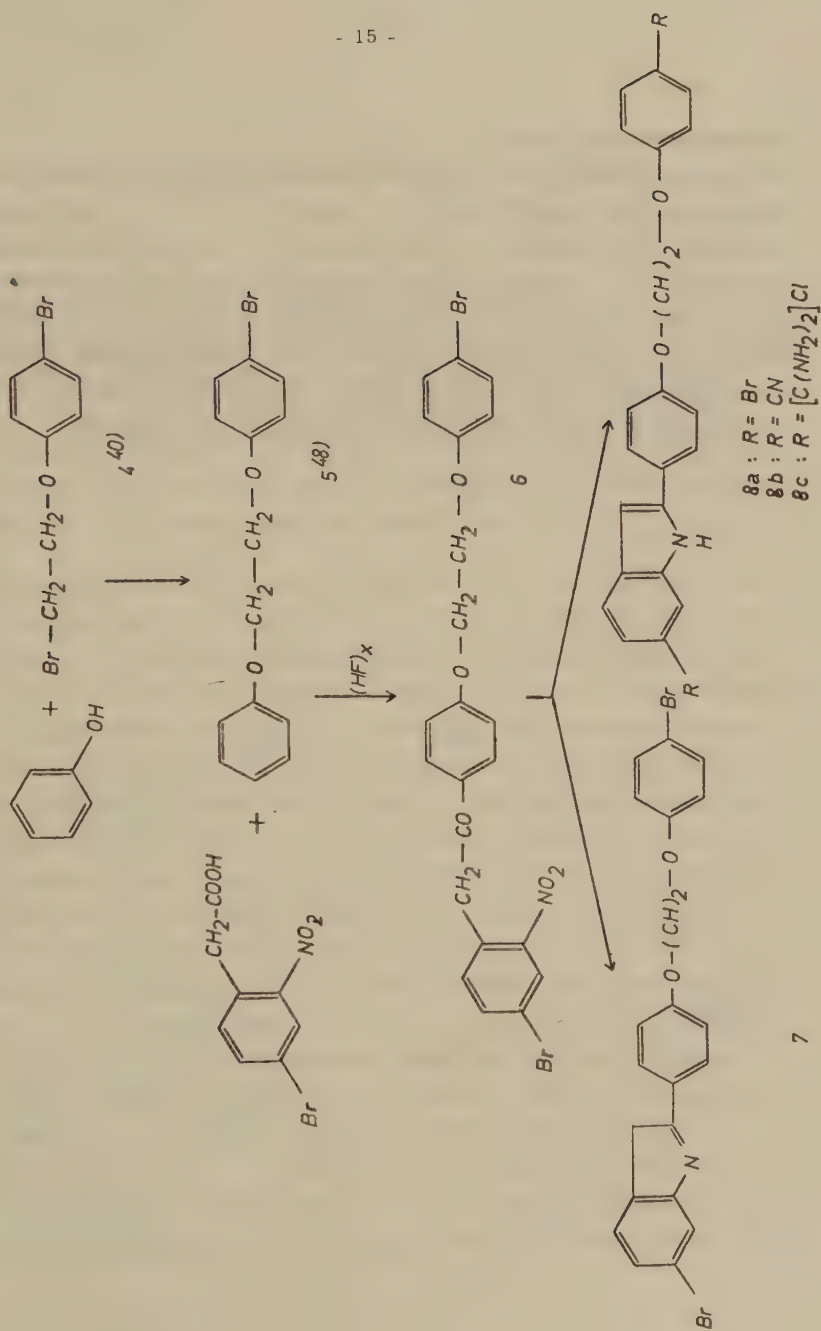
Die Methylierung von 3c mit Diazomethan ⁴⁶⁾ ergab 3d, die Alkylierung von 3c mit 2-Brom-1-(4-bromphenoxy)äthan (4) ⁴⁰⁾ in Äthanol und Natriumäthylat ⁴⁷⁾ ergab keine O-Alkylierung, sondern eine N-Alkylierung zu 3e, was mittels der Löslichkeit in Natronlauge, dem IR-Spektrum und dem Vergleich mit 8a bewiesen wurde.

Formelschema II :

R.E. Rindfusz, P.M. Ginnings und V.L. Harnack ⁴⁰⁾ hatten 2-Brom-1-(4-bromphenoxy)äthan (4) in 25 %iger Ausbeute aus 4-Bromphenol und Dibromäthan hergestellt. Mir gelang es, die Ausbeute dieser Synthese auf 40 % zu steigern. Analog der Williamson-Äthersynthese ⁴⁷⁾ erhielt ich durch Umsetzung von 4 mit Phenol nach A. Gaiffre und J. Arbelet ⁴⁸⁾ 1-(4-Bromphenoxy)-2-phenoxyäthan ⁴⁸⁾ (5). Diese Verbindung ließ sich mit 4-Brom-2-nitrophenylessigsäure ²⁵⁾ in technischer, wasserfreier Flußsäure zu 6 acylieren ³⁹⁾. Bei dem anschließenden reduzierenden Ringschluß konnten wiederum zwei verschiedene Substanzen gewonnen werden, je nachdem in welchem Medium und mit welchem Reduktionsmittel gearbeitet wurde. Mit frisch gefälltem Eisen(II)-hydroxyd in Ammoniak ⁴¹⁾ erhielt ich 6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy)äthoxy)phenyl]indolenin (7), das sich beim Kochen mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin oder in Dimethylformamid ^{49,50,51,52)} zersetzte.

Wurde der Ringschluß jedoch mit Zink-Staub in Eisessig ⁴¹⁾ vollzogen, erhielt ich 6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy)äthoxy)phenyl]indol (8a), das sich beim anschließenden Nitrilaustausch in Chinolin ^{49,50,51)} nicht zersetzte. H. Fick ²⁵⁾ hatte diese Verbindung als Isomerengemisch aus 4- und 6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy)äthoxy)phenyl]indol in schlechter Ausbeute erhalten, als er 4-(β-(4-Bromphenoxy)äthoxy)acetophenon und 3-Bromphenylhydrazin über das Hydrazon analog der Fischer Indol-Synthese mit Zink(II)-chlorid ³²⁾ als Katalysator umsetzte. Eine Trennung der

FORMELSCHEMA II



Isomeren gelang ihm nicht.

Die Dibromverbindung 8a wurde durch Austausch der Brom- gegen die Cyanogruppen mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin^{49,50,51)} in die Dicyanoverbindung 8b übergeführt, die ebenfalls von H. F i c k²⁵⁾ als Isomergemisch der 4-, 6-Cyanoverbindung dargestellt worden war. Die Umsetzung zur Diamidinoverbindung 8c erfolgte nach der Methode von A. Pinner⁵³⁾ aus der Dicyanoverbindung über das nicht weiter charakterisierte Diiminoätherhydrochlorid. Letzteres wurde durch Umsetzung mit ammoniakgesättigtem absol. Alkohol in das gewünschte Diamidin 8c übergeführt.

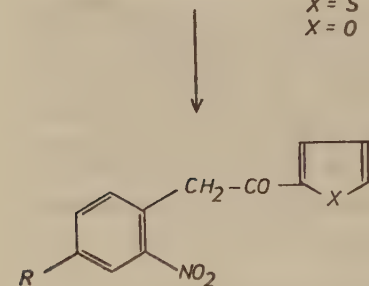
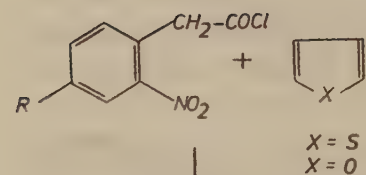
B) 2-(2-Furyl)- und 2-(2-Thienyl) indole

Formelschema III :

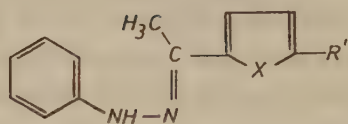
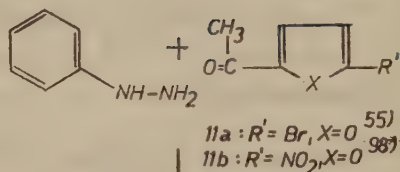
Ersetzt man die Methylengruppe des Cyclopentadiens durch Sauerstoff oder Schwefel, können die freien Elektronenpaare dieser Heteroatome in die Konjugation der π -Elektronen mit einbezogen werden, wodurch ein aromatisches Sextett entsteht. Das Heteroatom bewirkt in diesen Fällen einen π -Elektronenüberschuß an den Kohlenstoffatomen des Ringes. Dies zeigt sich auch bei der elektrophilen Substitution dieser Heterocyclen, die ähnlich reaktiv wie aromatische Amine oder Phenole sind ¹⁰⁷⁾.

Die Friedel-Crafts- Acylierung von Thiophen und Furan ist in der Literatur ausgiebig bearbeitet worden ^{54, 55)}. Es kann sowohl die Säure, das Säurechlorid als auch das reaktionsfähigere Säureanhydrid eingesetzt werden. Als Katalysatoren sind u. a. Aluminium(III)-chlorid, Zinn(IV)-chlorid, Orthophosphorsäure, Phosphor(V)-oxid und Bor(III)-fluoridäthylätherat beschrieben. Da Thiophen und Furan bei Berührung mit Friedel-Crafts - Katalysatoren, z. B. Aluminium(III)-chlorid, sehr leicht polymerisieren, muß die Stärke des Katalysators mit der Reaktionsfähigkeit des Acylierungsmittels genau abgestimmt werden. So führt eine Umsetzung von Furan mit dem sehr reaktionsfähigen Essigsäureanhydrid nur mit schwachen Friedel-Crafts -Katalysatoren, wie Bor(III)-fluoridäthylätherat ⁵⁶⁾ und 85 %ige Orthophosphorsäure ⁵⁷⁾ zu guten Ausbeuten von 2-Furylmethylketon ^{56, 57)}, während in meinen Versuchen mit Aluminium(III)-chlorid und Zinn(IV)-chlorid als Katalysator vollständige Polymerisation eintrat. Das etwas weniger zur Polymerisation neigende Thiophen kann dagegen noch mit Zinn(IV)-chlorid ⁵⁸⁾ als Katalysator und Essigsäurechlorid zu Methyl-2-thienylketon ⁵⁸⁾ umgesetzt werden. Demgemäß konnte ich (5-Brom-2-furyl)methylketon (11a) ⁵⁵⁾ und Äthyl-2-furylketon ⁵⁶⁾ mit Bor(III)-fluoridäthylätherat als Katalysator und Äthyl-2-thienylketon ¹⁰¹⁾

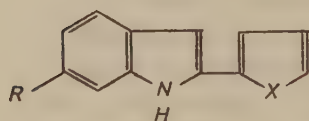
FORMELSCHEMA III



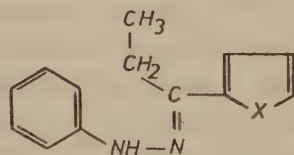
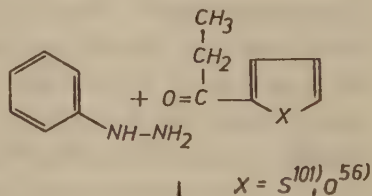
9a : R = H, X = S
 9b : R = Br, X = S
 9c : R = H, X = O
 9d : R = Br, X = O



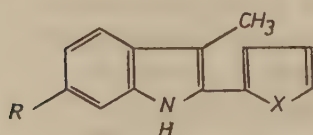
R' = H, X = S $\rightarrow$ 10a ⁵⁹⁾
 R' = H, X = O $\rightarrow$ 10c ⁶⁰⁾
 12a : R' = Br, X = O
 12b : R' = NO₂, X = O



10a : R = H, X = S
 10b : R = Br, X = S
 10c : R = H, X = O
 10d : R = Br, X = O



13a : X = S
 13b : X = O



14a : R = H, X = S
 14b : R = H, X = O

mit Zinn(IV)-chlorid als Katalysator darstellen.

Die Acylierung von Furan und Thiophen mit dem weniger reaktionsfähigen 2-Nitrophenylessigsäurechlorid und 4-Brom-2-nitrophenylessigsäurechlorid gelang dagegen nur mit dem starken Friedel-Crafts-Katalysator Aluminium(III)-chlorid und scheiterte mit den Katalysatoren Zinn(IV)-chlorid, Zink(II)-chlorid und Bor(III)-fluoridäthylätherat. Dabei wurden die Verbindungen 9 a, b in besseren Ausbeuten erhalten als die Verbindungen 9 c, d. Durch anschließenden reduktiven Ringschluß mit Zink-Staub in Eisessig wurden 10 a-d dargestellt. 10 a und 10 c sind früher aus Methyl-2-thienylketon ⁵⁹⁾ und 2-Furylmethylketon ⁶⁰⁾ über die Phenylhydrazone durch Ringschluß gewonnen worden. Der Versuch, die Hydrazone 12 a, b ebenfalls mit Hilfe eines Indolringschlusses zu cyclisieren, gelang nicht.

R. Robinson und R.H. Cornforth ⁶²⁾ hatten durch Umsetzung von Indol mit Natriummethylatlösung bei 210°C in einem Autoklav Skatol erhalten. Diese Methode ließ sich in meinen Versuchen auf die Synthese von 14a aus 10a, nicht dagegen auf die Synthese von 14b aus 10c übertragen. Mittels der Fischer-Indolsynthese konnte ich aus den Hydrazonen von Äthyl-2-thienylketon (13a) und Äthyl-2-furylketon (13b) mit Polyphosphorsäure ⁶¹⁾ sowohl 14a als auch 14b darstellen.

C) 5-Nitro-2-arylindole

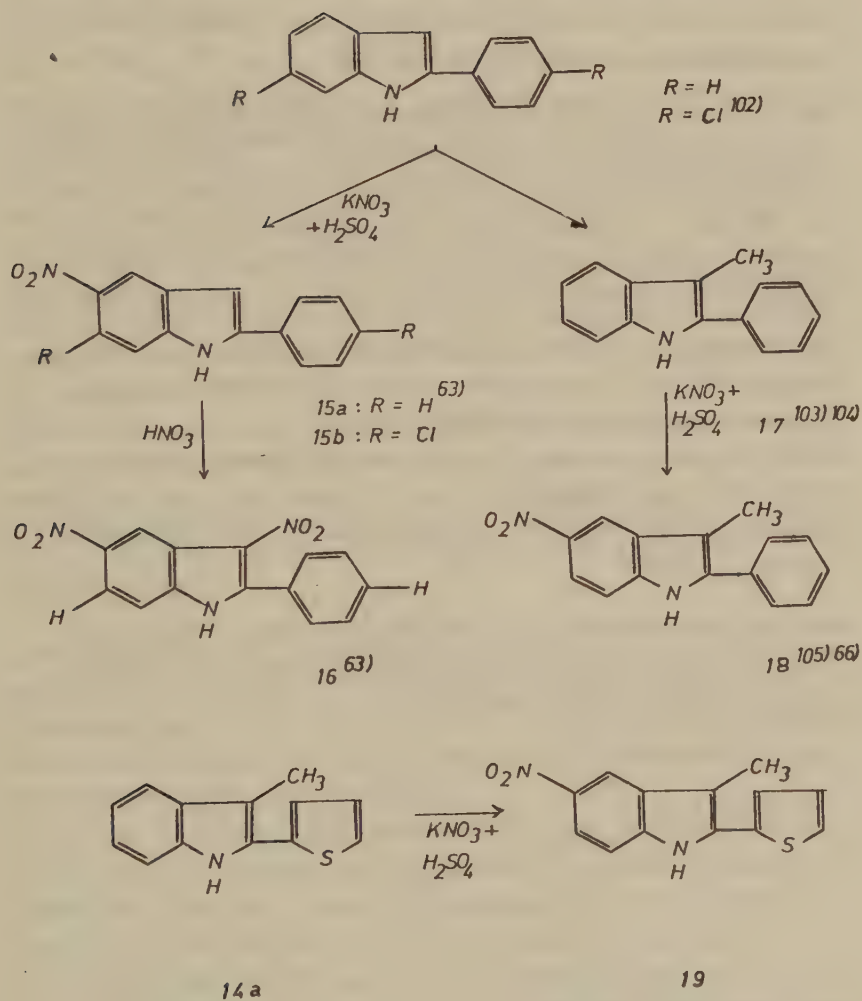
Formelschema IV :

Die Nitrierung von 2-Phenylindol wurde von W.E. N o l a n d, K.R. R u s h und L.R. S m i t h ⁶³⁾ bearbeitet. Sie erhielten durch Nitrieren mit Natriumnitrat in konz. Schwefelsäure 5-Nitro-2-phenylindol ⁶⁴⁾, während Nitrieren mit konz. Salpetersäure 3,6-Dinitro-2-phenylindol ergab. Die weitere Nitrierung von 5-Nitro-2-phenylindol mit konz. Salpetersäure führte zu 3,5-Dinitro-2-phenylindol. Ich konnte die Ergebnisse von W.E. N o l a n d und Mitarb. ⁶³⁾ bestätigen. 5-Nitro-2-phenylindol (15a) entstand durch Umsetzung von 2-Phenylindol mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure. Bei weiterer Behandlung mit konz. Salpetersäure erhielt ich 3,5-Dinitro-2-phenylindol (16).

Bei der Reaktion von 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)indol mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure erhielt ich das analog als 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-nitroindol (15b) anzusprechende Produkt.

Die Nitrierung von in 2- und 3-Stellung substituierten Indolen hatten D.A. K i n s l e y und S.G.P. P l a n t ⁶⁵⁾ untersucht. Sie kamen bei ihren Versuchen zu dem Ergebnis, daß bei Verwendung von Kupfer(II)-nitrat in Eisessig 5-Nitro-2,3-diphenylindol, mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure 5-Nitro-3-(4-nitrophenyl)-2-phenylindol und mit einer Eisessig-Salpetersäure-Mischung 6-Nitro-2,3-diphenylindol entsteht. Bei der Umsetzung von 3-Methyl-2-phenylindol, das ich aus 2-Phenylindol durch Erhitzen mit Natriummethylatlösung in einem Autoklav dargestellt hatte, mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure entstand 3-Methyl-5-nitro-2-phenylindol (18) ⁶⁶⁾, das schon von A. D a S e t t i m o und M.F. S a e t t o n e ⁶⁶⁾ ebenfalls durch Nitrierung von 3-Methyl-2-phenylindol mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure dargestellt worden war.

FORMELSCHEMA IV



Bei der Behandlung von 2-(2-Thienyl) indol mit einem Gemisch aus rauch. Salpetersäure und Essigsäureanhydrid ⁶⁷⁾ wurde ein Produkt erhalten, das im IR-Spektrum keine Indol-NH-Bande aufwies und nach dem Massenspektrum ein Gemisch aus verschiedenen nitrierten Produkten darstellt. Die Isolierung einer Reinsubstanz gelang nicht.

Wurden 14 a, b mit einer Salpetersäure-Essigsäureanhydrid - Mischung ⁶⁷⁾ oder mit Kupfer (II)-nitrat in Essigsäureanhydrid ⁶⁸⁾ nitriert, entstanden jeweils Produkte, die im IR-Spektrum ebenfalls keine Indol-NH-Banden bei 3500 cm^{-1} mehr aufwiesen und deren Molekulargewicht, mit einem Dampfdruckosmometer bestimmt, doppelt so hoch lagen wie der theoretische Wert gewesen wäre. Wahrscheinlich war eine Dimerisation eingetreten.

Die Nitrierung von 3-Methyl-2-(2-thienyl) indol (14a) gelang nur mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure zu einem als 3-Methyl-5-nitro-2-(2-thienyl) indol (19) anzusprechenden Produkt.

Eine weitere Nitrierung von 16 und 19 mit dem 5-fachen Überschuß von Kaliumnitrat / konz. Schwefelsäure ergab Produkte, die im DC ca. 5 Flecken aufwiesen und ebenfalls im IR-Spektrum keine Indol-NH-Bande bei 3500 cm^{-1} besaßen.

Das Ziel meiner Versuche, eine Nitrierung des Phenyl-, Furyl- und Thienylrestes im 2-Phenyl-, 2-(2-Furyl)- und 2-(2-Thienyl) indol zu erreichen, konnte ich nicht verwirklichen.

D) Diamidine des 2-Phenylindols

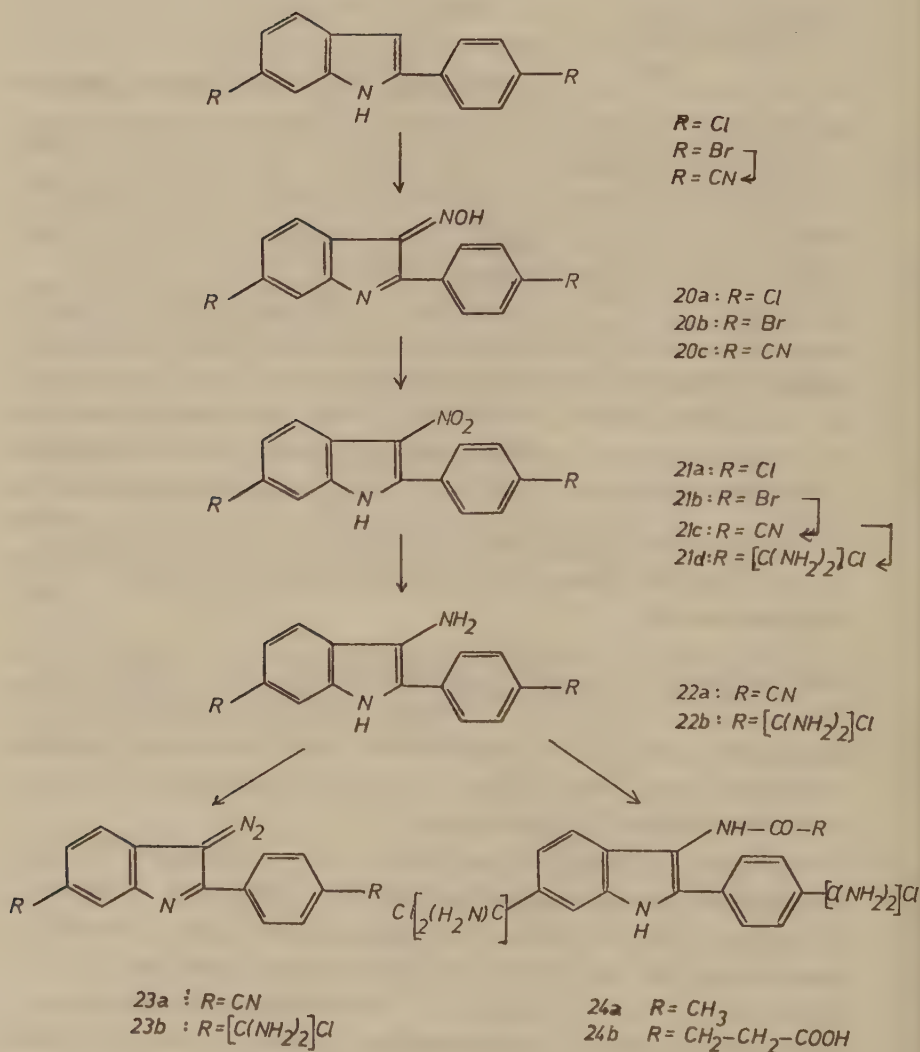
Formelschema V :

R. Möhlau ⁶⁹⁾ und E. Fischer ⁷⁰⁾ hatten durch Behandlung von 2-Phenylindol mit Natriumnitrat in Eisessig ein schwer lösliches Produkt erhalten, das erst später von E. Fischer und Th. Schmitt ⁷¹⁾ als 3-Oximino-2-phenylindolenin identifiziert wurde. Nach der gleichen Methode konnten die Verbindungen 20 a-c dargestellt werden. Die weitere Oxydation zum 3-Nitro-2-phenylindol wurde von A. Angeli und F. Angelico ⁷²⁾ mit Salpetersäure in Eisessig, mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oder am besten mit Chromsäure in siedendem Eisessig beschrieben. Ich zog jedoch die Methode von E.B. Womack, N. Campbell und G.B. Dodds ⁷³⁾ vor, die die weitere Oxydation der Oximinoverbindung zur Nitroverbindung mit Natriumnitrit in Eisessig durchgeführt hatten. Von 20 a-c kam ich auf diese Art und Weise zu 21 a-c. Die Dicyanoverbindung 21c konnte außerdem durch Austausch von Brom in 21 b gegen die Cyanogruppe mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin ^{49,50,51)} gewonnen werden.

Die Umsetzung von 21c zur Diamidinoverbindung 21d erfolgte nach der Methode von A. Pinner ⁵³⁾ über das nicht weiter charakterisierte Diiminoätherhydrochlorid. Letzteres wurde durch Umsetzung mit ammoniakgesättigtem absol. Alkohol in das 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-nitroindol-dihydrochlorid (21d) übergeführt.

Der Versuch, Verbindung 20c nach der Pinner-Methode ⁵³⁾ in die entsprechende Diamidinoverbindung überzuführen, scheiterte, ebenso der Versuch mit 3-Amino-6-cyano-2-(4-cyanophenyl)indol (22a), das durch Reduktion von 20c gewonnen wurde. Diese Reduktion wurde von E. Fischer und Th. Schmitt ⁷¹⁾ erstmalig mit Zink-Staub in Alkohol und konz. Salzsäure am Beispiel des 3-Oximino-2-phenylindol durch-

FORMELSCHEMA V



geführt und später von H. P. Patel und J. M. Tedder bearbeitet ⁷⁴⁾.

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-aminoindol-trihydrochlorid (22b) entstand durch katalytische Reduktion von 21d mit Platinoxid nach E. Shaw ⁷⁵⁾.

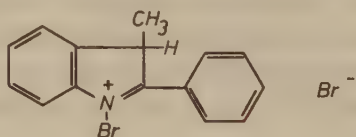
Die Verbindungen 22 a, b wurden durch Diazotierung mit Natriumnitrit in Eisessig in 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-diazoindolenin (23a) und 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-diazoindolenin-dihydrochlorid (23b) übergeführt, gemäß den Arbeiten von V. Castellana und A. d'Angelo ⁷⁶⁾ von H. P. Patel und J. M. Tedder ⁷⁴⁾ und von U. Simon, O. Süss und L. Horner ⁷⁷⁾.

Durch Einwirken von Essigsäureanhydrid in Eisessig auf 22b konnte ich 3-Acetamido-6-amidino-2-(4-amidinophenyl)indol-dihydrochlorid (24a) und durch Schmelzen von 22b mit Bernsteinsäureanhydrid 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-succinylmonoamidoindol-dihydrochlorid (24b) gewinnen. Das Diamidin 22b wurde mit Bernsteinsäure und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid ⁷⁸⁾ in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur nicht acyliert.

E) 6-Brom-3-nitro-2-phenylindole

Formelschema VI:

K. P i e r s und Mitarb. ⁷⁹⁾ fanden, daß bei Bromierung von unsubstituierten Indol 3-Bromindol entsteht. Ist die 3-Stellung mit z.B. einer Methylgruppe besetzt, erhielten R.L. H i n m a n n und C.P. B a u m a n n ⁸⁰⁾ 2-Brom-3-methylindol und wenig 2,6-Dibrom-3-methylindol. 2,3-substituierte Indole werden mit Brom in Eisessig in 6-Stellung bromiert. W.B. L a w s o n und Mitarb. ⁸¹⁾ bromierten 3-Methyl-2-phenylindol in Eisessig und erhielten einen Dibromkomplex, der als Zwischenprodukt bei der Bildung von 6-Brom-3-methyl-2-phenylindol aufzufassen ist. Dem Dibromkomplex gaben sie folgende Konstitutionsformel:

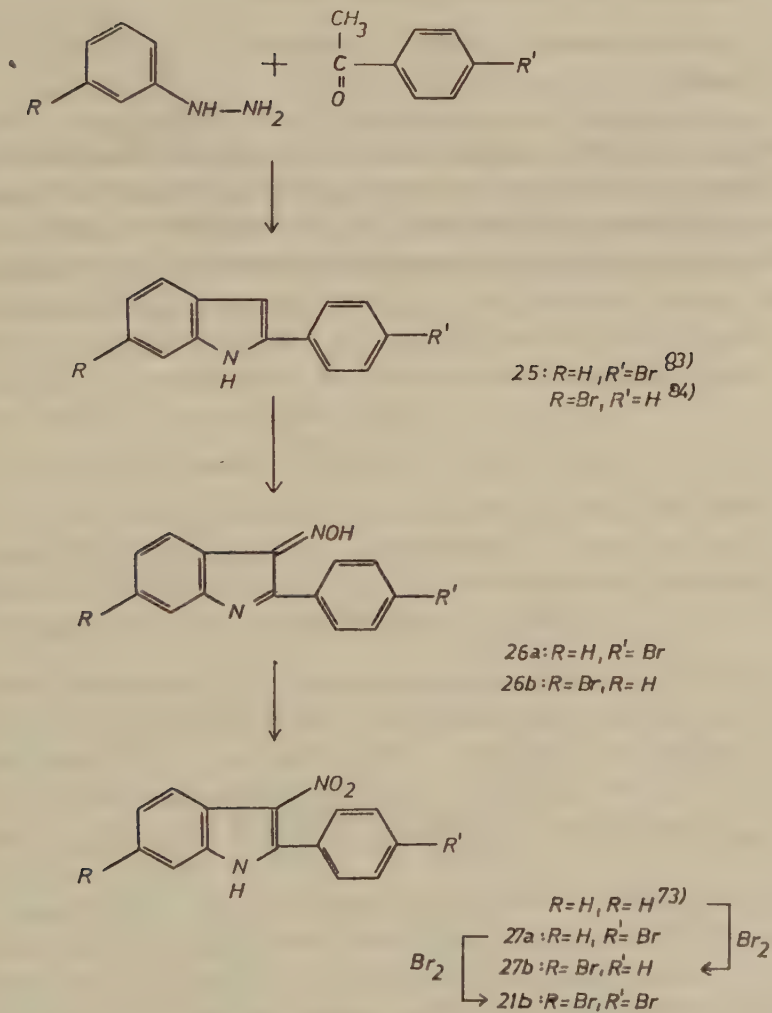


Dieses Zwischenprodukt war auch schon von S.G.P. P l a n t und M.L. T o m l i n s o n ⁸²⁾ ebenfalls bei der Bromierung von 3-Methyl-2-phenylindol gefunden worden, allerdings ohne es zu identifizieren.

2-(4-Bromphenyl)indol ⁸³⁾, das aus 4-Bromacetophenonphenyl-hydrazon ⁸³⁾ durch Ringschluß mit Polyphosphorsäure ⁶¹⁾ erhalten wurde, konnte in meinen Versuchen durch Behandlung mit Natriumnitrit in Eisessig über das Oximinoindolenin 26a zu 2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol (27a) umgesetzt werden. Bei der Einwirkung von Brom in Eisessig auf 27a erhielt ich das schon vorher von mir durch Nitrieren von 6-Brom-2-(4-bromphenyl)indol ²⁶⁾ erhaltene 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol (21b).

6-Brom-3-nitro-2-phenylindol (27b) wurde von mir ebenfalls auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert:

FORMELSCHEMA VI



- 1) Durch Nitrieren von 6-Brom-2-phenylindol ⁸⁴⁾, das aus Acetophenon-3-bromphenylhydrazon durch Ringschluß mit Polyphosphorsäure ⁶¹⁾ gewonnen wurde, mit Natriumnitrit in Eisessig.
- 2) Durch Bromierung von 3-Nitro-2-phenylindol ⁷³⁾ mit Brom in Eisessig.

Für die Herstellung von 21c eignet sich der Weg über die Nitrierung von 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)indol besser als der Weg über die Bromierung von 2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol (27a) mit anschließendem Nitrilaustausch, da bei diesem Nitrilaustausch die Ausbeute an 21c nur gering ist.

F) 3-Azo-2-phenylindole

Formelschema VII:

G. Plancher und E. Soncini ⁸⁵⁾ hatten aus 2-Phenylindol und Benzoldiazoniumchlorid in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Natriumacetat 3-Benzolazo-2-phenylindol erhalten. In ähnlicher Weise stellten W. Madelung und O. Wilhelmi ⁸⁶⁾ 3-Benzolazoindol dar. J.H. Binks und J.H. Ridd ⁸⁷⁾ untersuchten am Beispiel der Kupplung von 4-Nitrobenzoldiazoniumchlorid mit Indol die Abhängigkeit der Reaktion vom pH-Wert. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß in einem pH-Bereich von 4 - 6 die Ausbeuten an Azoverbindung am besten waren. Ebenso zeigten sie, daß die Reaktionsfähigkeit der Diazoverbindungen in folgender Reihe abnimmt:

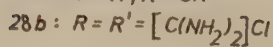
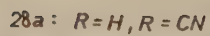
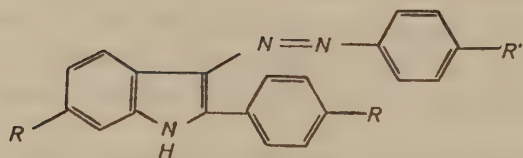
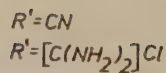
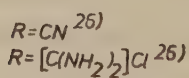
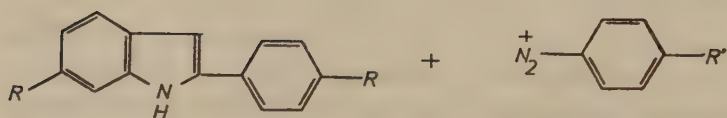


Da der -I-Effekt der Cyanogruppe zwischen dem des Nitrosubstituenten und dem des Chlorsubstituenten einzuordnen ist ⁸⁸⁾, müßte auch eine Kupplung mit 4-Cyanobenzoldiazoniumchlorid möglich sein. Diesen Gedankengang konnte ich durch das Experiment bekräftigen.

Bei der Kupplung von 4-Cyanobenzoldiazoniumchlorid mit 2-Phenylindol erhielt ich 3-(4-Cyanophenylazo)-2-phenylindol (28a). Das UV-Absorptionsspektrum von 28a (siehe S. 36), in Methanol aufgenommen, zeigt ein zweigipfliges Maximum mit $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 415 \text{ nm} (4,2)$ und $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 305 \text{ nm} (4,12)$ sowie ein Minimum mit $\lambda_{\min}(\log \epsilon) = 335 \text{ nm} (3,3)$.

Die Kupplung von 4-Cyanobenzoldiazoniumchlorid mit 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl) indol ²⁶⁾ ließ sich nicht verwirklichen. Dagegen konnte 4-Diazobenzamidin-hydrochlorid mit 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl) indol-dihydrochlorid ²⁶⁾ zu 28b gekuppelt werden. Die Kupplung von 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl) indol-dihydrochlorid ²⁶⁾ mit 6-Amidino-2-(4-amidino-

FORMELSCHEMA VII

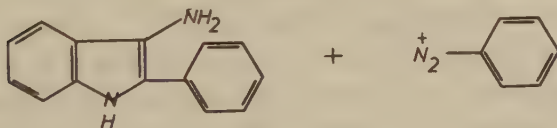


phenyl)-3-diazoindolenin-dihydrochlorid (23b) gelang nicht, weil das 3-Diazoindolenin wahrscheinlich zu geringe elektrophile Eigenschaften besitzt.

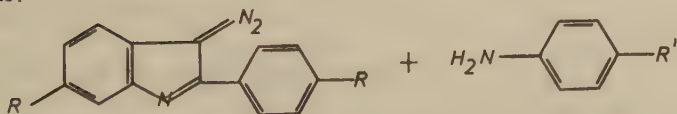
Bei den Versuchen, aus substituierten Diazobenzolen und substituierten 3-Amino-2-phenylindolenen und aus substituiertem Anilin und substituierten 3-Diazo-2-phenylindoleninen durch Kupplung zu den entsprechenden Triazenderivaten zu gelangen, griff ich auf die Arbeiten von W. R. Wragg und Mitarb.⁸⁹⁾, S. S. Berg und Mitarb.^{18, 19)}, H. Fick²⁵⁾, G. Bergen⁹⁰⁾ und G. Lürding⁹¹⁾ zurück. Unter Beachtung der in diesen Arbeiten günstigsten Reaktionsverhältnisse konnte ich bei keiner meiner Umsetzungen ein gewünschtes Triazen isolieren.

Es wurden folgende Versuche unternommen:

I.



II.



- | | | |
|----|---------------------------|------------------------|
| a) | R = H | , R' = H |
| b) | R = H | , R' = CN |
| c) | R = H | , R' = $[C(NH_2)_2]Cl$ |
| d) | R = CN | , R' = CN |
| e) | R = $[C(NH_2)_2]Cl$ | , R' = $[C(NH_2)_2]Cl$ |
| f) | R = $[C(NH_2)_2]Cl + 22b$ | |

Die Umsetzungen a) - f) scheiterten wahrscheinlich ebenfalls an den zu geringen elektrophilen Eigenschaften des 3-Diazoindolenins.

Die Einführung einer "Triazenbrücke" in die 3-Stellung des 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl) indol-dihydrochlorid ²⁶⁾ war angestrebt worden, um das sehr gute Wirkungsspektrum dieser Verbindung gegen *T. congolense* durch Kombination mit dem wesentlichen Strukturmerkmal des ebenfalls sehr gut wirksamen Berenil^(R) noch zu verbessern.

G) 2-Azoindol

Formelschema VIII :

6-Brom-2-indolcarbonsäure wurde nach der Methode von F.C. Uhle⁴⁴⁾ und H. Plieninger⁹²⁾ aus 4-Brom-2-nitrotoluol durch Kondensation mit Oxalsäurediäthylester zu 4-Brom-2-nitrobrenztraubensäure und anschließendem reduktiven Ringschluß mit frisch gefälltem Eisen(II)-hydroxyd in Ammoniak dargestellt. R. Robinson und Mitarb.⁹³⁾ hatten aus Indol-2-carbonsäure durch 12-stündige Umsetzung mit einer Natriummethylatlösung in einem Autoklaven bei 210-220°C Skatol erhalten. Nach dieser Vorschrift erhielt ich aus 6-Brom-2-indol-carbonsäure 6-Brom-3-methylindol (29).

Da in dem Indolkern die 2-Stellung fast die gleiche Basizität wie die 3-Stellung besitzt¹⁰⁷⁾, sollte sich Verbindung 29 mit einem Diazoniumsalz zur Azoverbindung kuppeln lassen. Bei der Umsetzung von 29 mit 4-Brombenzoldiazoniumchlorid erhielt ich ein Reaktionsgemisch, aus welchem durch Dickschichtchromatographie in geringer Menge eine als 6-Brom-2-(4-bromphenylazo)-3-methylindol (30) anzusprechende Verbindung erhältlich war.

Der Konstitutionsbeweis gründet sich auf:

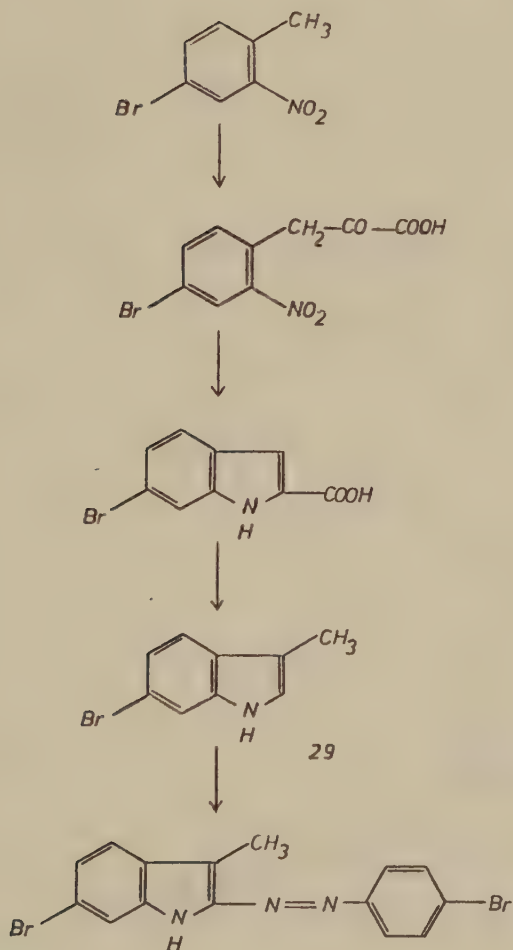
1. IR-Spektrum: IR (KBr) : 3400 cm^{-1} (Indol-NH-Bande).
2. Die Molekülmassebestimmung ergab den Wert 378,8.
3. Die Substanz läßt sich im DC mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung nicht violett anfärben, d.h. 2- und 3-Stellung sind besetzt.
4. Das UV-Absorptions-Spektrum 30 (siehe S. 36), in Methanol aufgenommen, zeigt ein Maximum mit $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 400\text{ nm} (4,32)$.

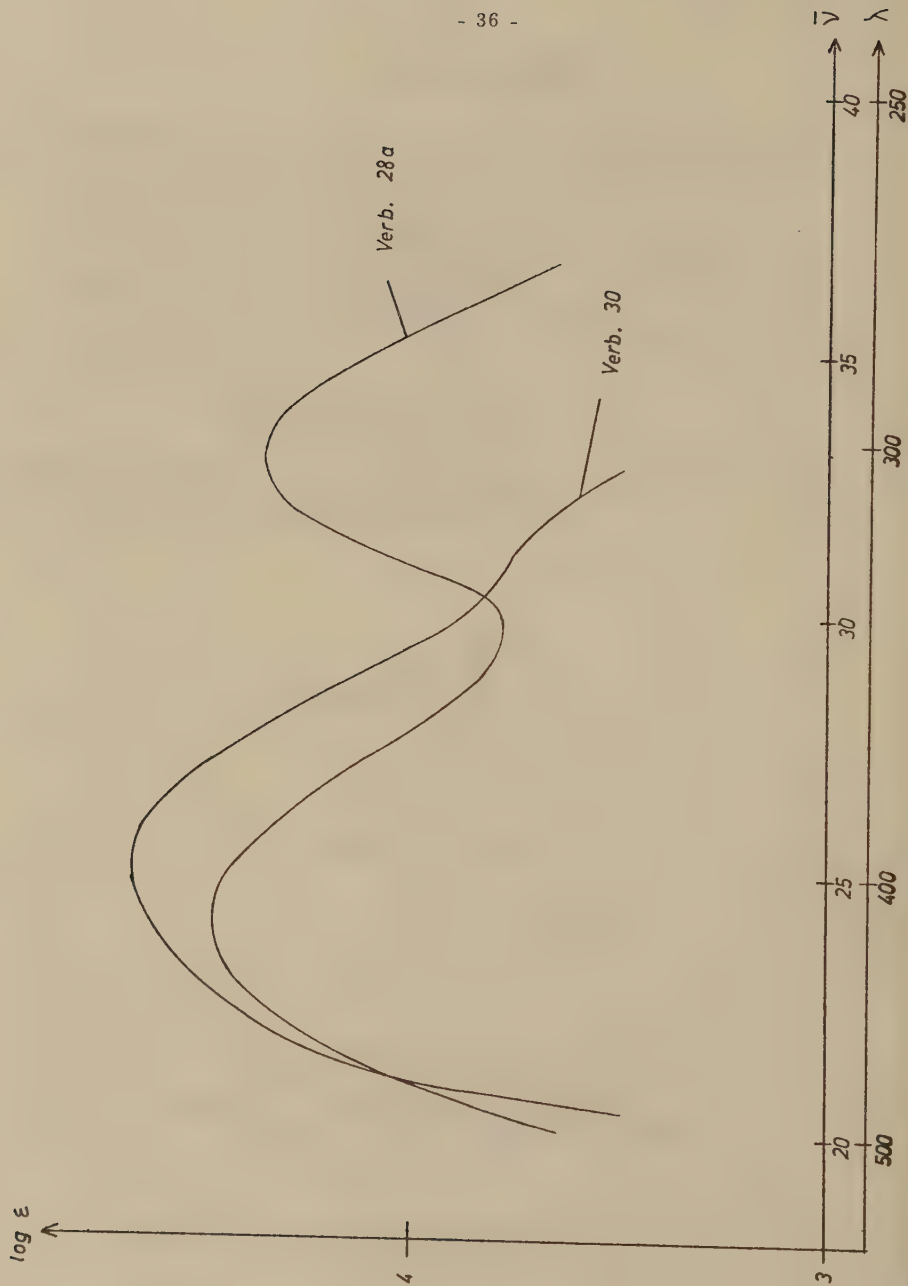
5. Das Massenspektrum von 30 (siehe S. 37) zeigt das Molekülion m/e 391/393/395 . Weitere stärkere Peaks von Bruchstücken treten bei m/e 390/392/394 und bei m/e 363/365/367 auf. Die durch Abfragmentierung von einem bzw. zwei Bromradikalen auftretenden Bruchstückionen m/e 312/314 bzw. m/e 233 sind vorhanden. Weitere Bruchstückionen treten bei m/e 171/173 und m/e 155/157 auf.

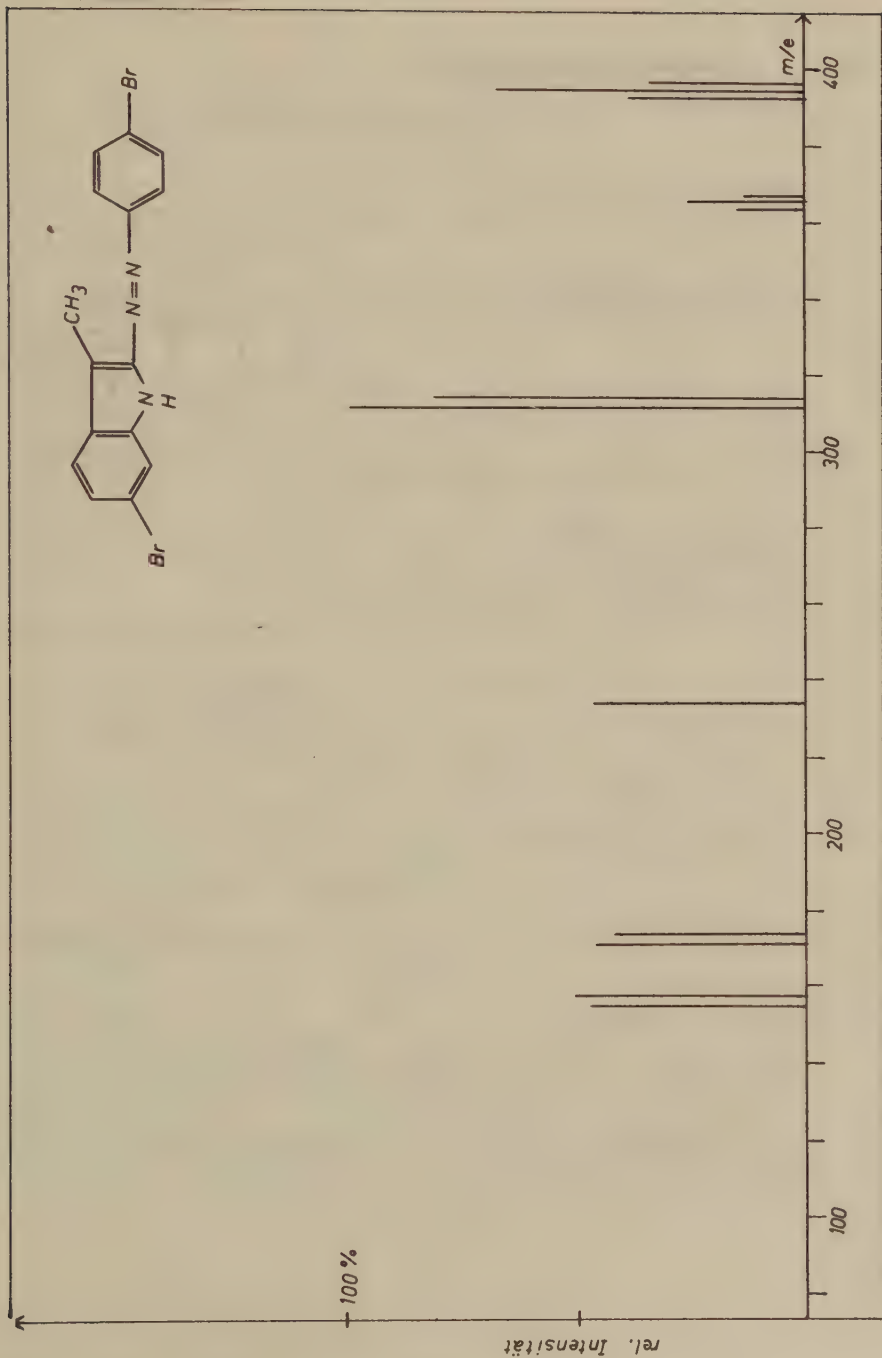
Fragmentierungsschema von 30 siehe S. 38 .

Die Verbindung stellt nach meinen Literaturkenntnissen die erste in 2-Stellung gekuppelte Indolverbindung dar.

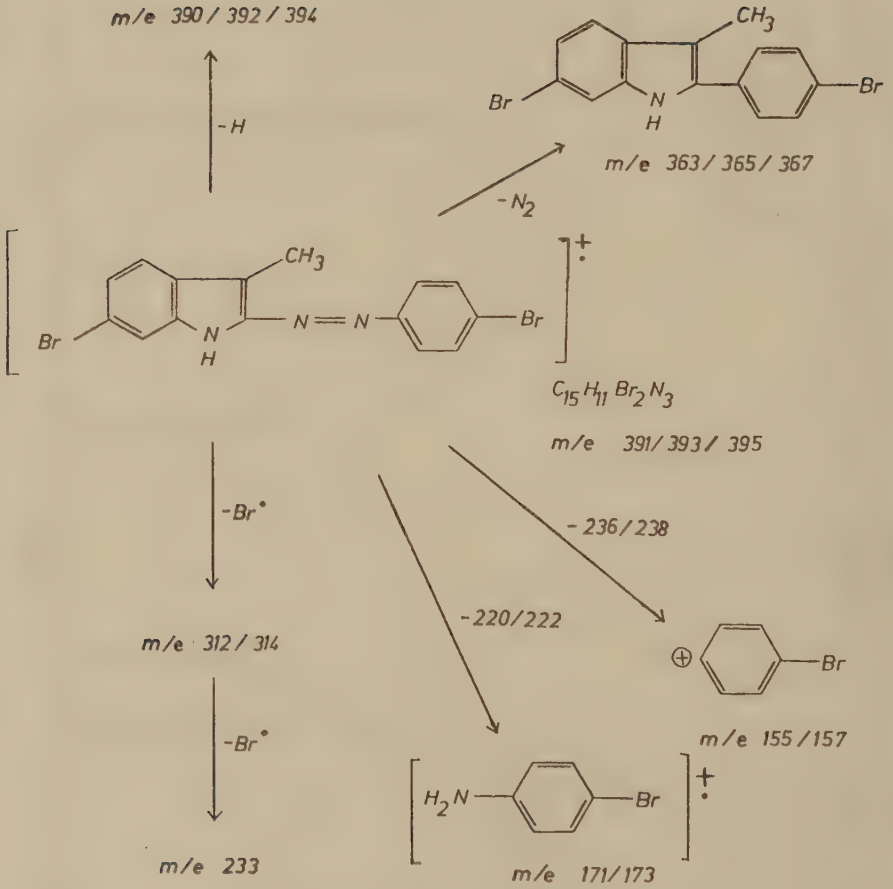
FORMELSCHEMA VIII







Fragmentierungsschema



EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Unter Vakuum ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Unter Äthanol ist 96 proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Unter Petroläther ist das bei 40-60°C und unter Ligroin das bei 90-100°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 7, stabilisiert mit 1 % Äthanol, verwendet. Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis DAB 7 (MERCK AG). Die Angaben der Lösungsmittelmengen beziehen sich auf Raumteile.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (MERCK AG) verwendet. Betrachtet wurde im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes bei 254 oder 360 nm. Zum Besprühen diente eine 0,04 proz. wäßrige Lösung von Natrium-Fluoreszein. Ferner benutzte man eine Lösung von 0,1 g 4-Dimethylamino-benzaldehyd in 3 ml Alkohol, 0,3 ml konz. Salzsäure und 18 ml n-Butanol ⁹⁴⁾.

Zur Säulenchromatographie diente neutrales Aluminiumoxid (M. WOELM) oder Kieselgel (0,2 - 0,5 mm) (MERCK AG).

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem ZEISS-Spektralphotometer PMQ II und einem ZEISS-Spektralphotometer DMR 21 mit Schreiber-automatik aufgenommen. Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem PERKIN - ELMER - Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, von Frl. Dr. G. V o l z aufgenommen, wofür ich mich an dieser

Stelle bedanken möchte. Für die mit dem CH 4 - Gerät der Firma VARIAN - ATLAS erhaltenen Massenspektren und deren Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Den verwendeten trockenen Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure. Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid - Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigter absol. Alkohol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, 2-stdg. Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in absol. Alkohol bereitet.

Als Hartfilter wurden Filter " Düren Nr.637 " der Firma MACHEREY, NAGEL & Co., Düren, verwendet.

Bei den angegebenen potentiometrischen Brombestimmungen wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und das vorliegende Bromat mit Zink im schwefelsauren Milieu zum Bromid reduziert. Bei den potentiometrischen Chlorbestimmungen wurde das entsprechende Salz in 25 ml dest. Wasser gelöst und mit 2n Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente für beide Bestimmungen ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationsen wurden mit dem Titrigraph der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit 0.1 NAgNO₃ titriert.

Die unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen wurden in Reagenzgläsern der jeweils angegebenen Größe gemacht, die mit einem durchbohrten, mit einem Dreivegehahn versehenen Gummistopfen verschlossen wurden. Am zweiten Schenkel des Dreivegehahnes befand sich ein mit Stickstoff gefüllter Gummiballon. Man evakuierte über den dritten Schenkel mit einer Wasserstrahlpumpe und ließ durch entsprechende Drehung des Dreivegehahnes aus dem mit Stickstoff gefüllten Ballon Stickstoff in das Reagenz-

glas einströmen. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, um die Apparatur weitgehend luftfrei zu machen.

Die technische, wasserfrei Flußsäure verdanken wir den Farbenfabriken Baye A.G., Anorganische Abteilung, Leverkusen.

Die Molekülmassen wurden mit einem Dampfdruck-Osmometer der Fa. KNAUER bestimmt, wofür ich mich bei Frau H. S c h o r r bedanke.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn, ausgeführt.

Die Angaben über trypanocide Wirksamkeiten im Mäuseversuch verdanke ich den Versuchen von Herrn Dr. E. F i n k in unserem Biologischen Prüfungslaboratorium.

Die Angaben über antibakterielle Wirksamkeit verdanke ich Herrn Dr. D i t t m a r, Arbeitsgruppe Chemotherapie der Farbwerke Hoechst A.G., Frankfurt a.M. - Höchst.

A) 2-Phenylindole und -indolenine

2'-Nitrodesoxybenzoin (1a) ³³⁾

In einer auf 0°C vorgekühlten Gußstahlbombe werden 5,0 g (27,6 mMol), 2-Nitrophenylelessigsäure ⁴¹⁾ und 4,0 g (51 mMol) Benzol mit 25 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stdn. im Wasserbad bei 40-45°C aufbewahrt. Anschließend wird die Bombe wieder auf 0°C abgekühlt und der Bombeninhalt in 200 ml eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis und Wasser in einem Polyäthylengefäß eingerührt. Nach 1 Std. wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird aus 50 prozent. Methanol umgelöst. Man erhält 4,9 g (74,3 % d.Th.) farblose Kristallblättchen vom Schmp. 71°C (Schmp. Lit. 73-74°C ³³⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,35$.



4-Hydroxy-2'-nitrodesoxybenzoin (1b)

In einer auf 0°C vorgekühlten Gußstahlbombe werden 3,0 g (16,7 mMol) 2-Nitrophenylelessigsäure ⁴¹⁾ und 2,8 g (30 mMol) Phenol mit 25 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stdn. im Wasserbad bei 40-45°C aufbewahrt. Anschließend wird die Bombe wieder auf 0°C abgekühlt und der Bombeninhalt in 200 ml eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis

und Wasser in einem Polyäthylengefäß eingerührt. Nach 1 Std. wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird aus 50 Prozent. Methanol umgelöst. Man erhält 3,2 g (75 % d. Th.) farblose Kristallblättchen vom Schmp. 193 - 196°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Hauptfleck, $R_F \approx 0,31$, und einen dunklen Nebenfleck, $R_F \approx 0,61$, der wahrscheinlich das orthosubstituierte Produkt darstellt. Eine Abtrennung des in 2-Stellung substituierten Produktes über eine Kieselgelsäule braucht nicht zu erfolgen, da nach dem anschließenden Ringschluß mit Zinkstaub und Eisessig ein offenbar einheitliches Produkt erhalten wird.

3,86 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0143 Mol/l

$C_{14}H_{11}NO_4$ (257.25)- Gef. Mol.-Masse: 269.9

4'-Brom-2'-nitro-4-hydroxydesoxybenzoin (1c)

In einer auf 0°C vorgekühlten Gußstahlbombe werden 2,0 g (7.7 mMol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ²⁵⁾ und 1,4 g (15 mMol) Phenol mit 16 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 1/2 Stdn. bei 40-45°C im Wasserbad aufbewahrt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird in 150 ml eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis und Wasser in einem Polyäthylengefäß eingerührt. Man läßt 3 Stdn. stehen und erhält nach dem Abnutschen, Neutralwaschen und Trocknen an der Luft 2,4 g (93 % d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 172-175°C. Nach dem Umlösen aus 50 Prozent. Methanol erhält man 1,8 g (65 % d. Th.) farblofes, kristallines Pulver vom Schmp. 183-185°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Hauptfleck, $R_F \approx 0.39$ und einen dunklen Nebenfleck, $R_F \approx 0.86$, wahrscheinlich der orthosubstituierten Verbindung. Der Nebenfleck kann mit Hilfe einer Kieselgelsäule, 5 cm x 3 cm ϕ , Elutionsmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, abgetrennt werden.

IR (KBr): 3350 cm^{-1} (OH), 1650 cm^{-1} (CO).

35,8 mg Substanz 1,064 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ (336.16) Ber. Br = 23,7 %

Gef. Br = 23,8 %

4-Hydroxy-2'.4'-dinitrodesoxybenzoin (1d)

In einer auf 0°C vorgekühlten Gußstahlbombe werden 3,0 g (13.3 mMol) 2.4-Dinitrophenylessigsäure⁹⁵⁾ und 1,5 g (16 mMol) Phenol mit 25 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stdn. im Wasserbad bei $40 - 45^\circ\text{C}$ aufbewahrt. Anschließend wird die Bombe wieder auf 0°C abgekühlt und der Bombeninhalt in 200 ml eines Gemisches aus fein zerstößtem Eis und Wasser in einem Polyäthylengefäß eingerührt. Nach 1 Std. wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird aus 70 prozent. Methanol umgelöst. Man erhält 2,6 g (65 % d. Th.) leicht gelbliche Kristallblättchen vom Schmp. $211-213^\circ\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht zwei dunkle Flecken, 1 Hauptfleck, $R_F \approx 0.35$, und einen Nebenfleck, $R_F \approx 0.61$, der wahrscheinlich das in 2-Stellung substituierte Produkt darstellt.

3,02 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0095 Mol/l

$C_{14}H_{10}N_2O_6$ (302.25) Gef. Mol.-Masse : 317.9

Das beim Kochen von 4-Hydroxy-2'.4'-dinitrodesoxybenzoin in Eisessig mit Zink-Staub erhaltene Rohprodukt zeigt im DC mindestens 5 verschiedene Flecken und kann durch Umlösen nicht gereinigt werden.

6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indolenin (2)

2,0 g (5.5 mMol) chromatographisch gereinigtes 1c werden in 150 ml heißem Alkohol gelöst und eine frisch bereitete Suspension aus 16,0 g Eisen(II)-sulfat (0.011 Mol), 60 ml Wasser und 6,6 ml konz. Ammoniak (0.117 Mol) dazugegeben. Man läßt 90 Min. unter Rückfluß kochen und prüft nach dieser Zeit mittels DC auf vollständige Umsetzung in der Lösung. Eventuell erfolgt nochmals Zugabe einer Suspension aus 2,8 g Eisen(II)-sulfat, 17 ml Wasser und 1,2 ml konz. Ammoniak. Nach 2 Stdn. wird Aktivkohle zugesetzt und heiß filtriert. Die Lösung wird jetzt in 500 ml 6-prozent. Salzsäure eingerührt und 2 Stdn. stengelassen. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Man erhält 1,5 g (86 % d.Th.) Rohprodukt, das aus 70 prozent. Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst wird. Nach dem Umlösen beträgt die Ausbeute 0,9 g (51 % d.Th.) einer farblosen, kristallinen Substanz vom Schmp. 167-169°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.21$, der sich mit 4-Dimethyl-amino-benzaldehyd-Lösung violett anfärben läßt.

IR (KBr) : 3400 cm^{-1} (breite Bande OH).

26,96 mg Substanz: 0,924 ml 0.1 N $AgNO_3$

$C_{14}H_{10}BrNO$ (288.16) Ber. Br = 27,7 %
Gef. Br = 27,4 %

2-Phenylindol (3a) ³⁴⁾

2,0 g (8,3 mMol) 1a werden in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 10 g (0.15 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates fallen farblose Kristallblättchen aus. Nach dem Abnutschen wird mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 1,5 g (93,5 % d.Th.) vom Schmp. 186°C (Schmp. ^{Lit.} $186 - 188^{\circ}\text{C}$ ³⁴⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.58$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}$ (193.14)

2-(4-Hydroxyphenyl) indol (3b)

3,0 g (14 mMol) 1b werden unter Erwärmen in 100 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 12 g (0.18 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates fallen farblose Kristallblättchen aus. Nach dem Abnutschen wird mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 2,3 g (93 % d.Th.) 3b vom Schmp. $227 - 229^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.33$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

2,58 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0122 Mol/l .

$C_{14}H_{11}NO$ (209.25) Gef. Mol.-Masse : 211,5

6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl)indol (3c)

4,0 g (11.9 mMol) 1c werden unter Erwärmen in 250 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 16 g (0.24 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates fallen farblose Kristallblättchen aus. Nach dem Abnutschen wird mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 3,2 g (93 % d. Th.) 3c vom Schmp. $221-223^{\circ}C$. Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.35$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett färbt.

1,79 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0062 Mol/l

$C_{14}H_{10}BrNO$ (288.16) Gef. Mol.-Masse : 288.7

Umwandlung von 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl)indolenin (2)

in 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl)indol (3c)

0,5 g (1,7 mMol) 2 werden in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und vorsichtig portionsweise 2 g (0.03 Mol) Zink-Staub eingetragen. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abgenutscht. Beim Erkalten des Filtrates fallen 0,4 g (80 % d. Th.) 3c als farblose Kristallblättchen vom Schmp. $220-222^{\circ}C$ aus.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.35$, der sich mit 4-Dimethyl-amino-benzaldehyd -Lösung violett anfärben läßt.

Das Reaktionsprodukt ist nach dem Schmp. $220-222^\circ\text{C}$ und nach dem Schmp. $219-222^\circ\text{C}$ eines Gemisches mit 6-Brom-2-(4-hydroxyphenyl) indol (Schmp. $221-222^\circ\text{C}$) identisch mit 3c . Ein Gemisch von 3c mit dem Indolenin vom Schmp. $167-169^\circ\text{C}$ schmolz um etwa 120°C .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (288.16)

6-Brom-2-(4-methoxyphenyl) indol (3d)

1,0 g (3.5 mMol) 3c wird in 10 ml Methanol-Wasser, 9 + 1, gelöst und bei Zimmertemperatur in einem Rundkolben unter Umschwenken mit soviel ätherischer Diazomethanlösung⁹⁶⁾ versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehenbleibt und bis ein weiterer Zusatz von Diazomethanlösung keine Stickstoffentwicklung mehr zur Folge hat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Der Äther wird mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. auf 10 ml eingengt und zum Auskristallisieren beiseite gestellt. Nach dem Abnutschen erhält man 0,7 g (67 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $216-217^\circ\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.61$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

IR (KBr) : 3600 cm^{-1} (NH), 1250 cm^{-1} (-O-).

3,12 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0.01 Mol/l

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (302.19)

Gef. Mol.-Masse : 312

6-Brom-1-(4-bromphenoxyäthyl)-2-(4-hydroxyphenyl) indol (3e)

Aus 50 mg (2.1 mMol) Natrium und 10 ml absol. Alkohol wird eine Natriumalkoholatlösung bereitet. 0,3 g (1.04 mMol) 3c und 0,29 g (1.04 mMol) 2-Brom-1-(4-bromphenoxy)äthan (4) ⁴⁰⁾ werden in 5 ml absol. Alkohol gelöst und zur Alkoholatlösung zugesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 100 ml Wasser gegossen. Es setzt sich ein öliges Produkt am Boden ab. Das über dem Rückstand stehende Wasser wird abgegossen und der Rückstand aus 50 prozent. Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 10 mg (2 % d. Th.) einer farblosen, kristallinen Substanz vom Schmp. 144^oC .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 8 + 2, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein -Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärben läßt.

IR (KBr) : 3400 cm⁻¹ (OH)

2,32 mg Substanz: 0,097 ml 0.1 N AgNO₃

C ₂₂ H ₁₇ Br ₂ NO ₂ (487.22)	Ber. Br = 32,8 %
	Gef. Br = 33,2 %

2-Brom-1-(4-bromphenoxy) äthan (4) ⁴⁰⁾

4,6 g Natrium werden in 40,0 ml absol. Alkohol gelöst und 21,0 g (0,12 Mol) 4-Bromphenol zugegeben. Anschließend werden 80,0 g (0,42 Mol) Dibromäthan zugetropft und 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die wäßrige Phase verworfen. Der ölige Rückstand wird mit 100 ml 2n Natronlauge ausgeschüttelt und einer Vakuumdestillation unterworfen. Bei 165°C und 16 Torr geht das gewünschte Produkt über. Man erhält 13 g (40 % d.Th.) eines farblosen, kristallinen Produktes (Ausbeute _{Lit.} : 25 % ⁴⁰⁾) vom Schmp. 55°C (Schmp. _{Lit.} 55 - 56°C ⁴⁰⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 8 + 2, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,89$.

12,3 mg Substanz:	0,876 ml 0.1 N AgNO ₃
$C_8H_8Br_2O$ (279,98)	Ber. Br = 57 %
	Gef. Br = 56,9 %

1-(4-Bromphenoxy)-2-phenoxyäthan (5) ⁴⁸⁾

Aus 1,0 g (42 mMol) Natrium und 60 ml absol. Alkohol wird eine Natriumäthylat-Lösung hergestellt. 8,4 g (30 mMol) 2-Brom-1-(4-bromphenoxy)-äthan ⁴⁰⁾ und 2,8 g (30 mMol) Phenol werden in 15 ml absol. Alkohol gelöst und die Lösung in die Natriumäthylat-Lösung getropft und anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser eingerührt. Nach 1 Std. wird der Niederschlag abgenutscht und aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle kristallisiert. Man erhält 4,8 g (55 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 97-99°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein -Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,69$.

24,3 mg Substanz: 0,8397 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (293.17) Ber. Br = 27,3 %

Gef. Br = 27.6 %

4'-Brom-2'-nitro-4- [β-(4''-bromphenoxy)äthoxy]desoxybenzoin (6)

In einer auf 0°C vorgekühlten Gustahlbombe werden 17,7 g (68 mMol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ²⁵⁾ und 20,0 g (68 mMol) 1-(4-Bromphenoxy)-2-phenoxyäthan ⁴⁸⁾ mit 150 ml eiskalter, technischer, wasserfreier Flußsäure versetzt und die Bombe unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stdn. bei $40-45^\circ\text{C}$ im Wasserbad aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird die Bombe wieder auf 0°C abgekühlt und der Inhalt in 2 l eines Gemisches aus fein zerstoßenem Eis und Wasser in einem Polyäthylengefäß eingerührt. Nach 3 Stdn. wird der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 26,0 g Rohprodukt (71,4 % d.Th.). Zur Reinigung wird das Rohprodukt über eine mit neutralem Aluminiumoxid gefüllte Säule, 8 cm x 3,5 cm ϕ , gegeben, Elutionsmittel Benzol - Aceton, 9 + 1. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Es bleiben 23,0 g (63,2 % d.Th.) farblose Kristalle zurück vom Schmp. $152-154^\circ\text{C}$. Das DC mit dem Fließmittel Benzol - Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.66$.

IR (KBr) : 1660 cm^{-1} (CO), 1340 u. 1580 cm^{-1} (NO_2).

26,5 mg Substanz: 0,995 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4$ (535.22) Ber. Br = 29,8 %

Gef. Br = 30,0 %

6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy)äthoxy)phenyl]indolenin (7)

2,0 g (4,1 mMol) 6 werden in 50 ml heißem Aceton gelöst und 100 ml Alkohol dazugegeben. Zu dieser Lösung gibt man eine frisch bereitete Suspension aus 8,0 g (0,053 Mol) Eisen(II)-sulfat, 30 ml Wasser und 4 ml (0,07 Mol) konz. Ammoniak. Man läßt 90 min. unter Rühren am Rückfluß kochen und setzt, da sich im DC, Fließmittel Benzol, noch Ausgangsverbindung zeigte, noch einmal die gleiche Menge Eisen(II)-hydroxid wie oben zu. Nach 8-stdg. Reaktionszeit kann keine Ausgangsverbindung mehr festgestellt werden. Die Lösung wird mit Aktivkohle versetzt, heiß filtriert und in 500 ml Wasser eingerührt. Nach 1 Std. werden der milchig-trüben Lösung zur besseren Ausflockung des Produktes 10 ml 2 N HCl zugegeben und der jetzt filtrierbare Niederschlag abgenutscht.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen Hauptfleck $R_F \approx 0.27$ und einen Nebenfleck $R_F \approx 0.74$, wahrscheinlich vom Indol herrührend. Beide Flecken sind mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärbbar. Der Nebenfleck wird mittels einer Kieselgelsäule, 10 cm x 3,5 cm ϕ , Elutionsmittel Benzol im Vorlauf abgetrennt. Diejenigen Eluate, die nur den Hauptfleck im DC aufweisen, werden i. Vak. zur Trockne eingengt. Man erhält 0,5 g (27,5 % d. Th.) farbloses Pulver vom Schmp. 175 - 177°C.

IR (KBr): kein Indol-NH.

23,4 mg Substanz: 0,955 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₂H₁₇Br₂NO₂ (487.22) Ber. Br = 32,8 %

Gef. Br = 32,6 %

Ber. C 54,2 % H 3,51 %

Gef. C 52,9 % H 3,43 %

Beim versuchten Nitrilaustausch mit Kupfer (I)-cyanid in kochendem Chinolin oder Dimethylformamid wird nur ein klebriges Reaktionsprodukt erhalten, welches im DC mindestens 5 Flecken aufweist und welches mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd - Lösung keine Indol-Indoleninfärbung zeigt und deshalb nicht weiter untersucht wird.

6-Brom-2-[4-(β-(4-bromphenoxy) äthoxy) phenyl] indol (8a)

10,0 g (20.5 mMol) 6 werden unter Erwärmen in 800 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend portionsweise Zink-Staub zugegeben, bis bei weiterer Zugabe keine heftige Gasentwicklung mehr festzustellen ist. Nach der Zugabe von ca. 30,0 g Zink-Staub wird noch einmal kurz zum Sieden erhitzt und sofort heiß vom Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wird zum Abkühlen beiseite gestellt. Nach dem Abnutschen und Trocknen an der Luft erhält man 8,5 g (93 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 215-218°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,7$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett färbt.

IR (KBr) : 3600 cm^{-1} (Indol-NH).

27,23 mg Substanz: 1,097 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_2$ (487.22)	Ber. Br = 32,8 %
	Gef. Br = 32,2 %

6-Cyano-2-[4-(4-cyanophenoxy)äthoxy]phenyl]indol (8b)

3,0 g (6.15 mMol) 8a und 6,0 g Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas, ϕ 1,5 cm, gegeben und 21 ml Chinolin zugefügt. Der Ansatz wird 30 Min. unter Stickstoff im Luftbad von $270-280^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die heiße Schmelze in eine Reibschale gegossen und nach dem Erkalten fein verrieben. Nach Überführung des Pulvers in ein Becherglas, versetzt man mit 50 ml einer 20 prozent. Natriumcyanidlösung und 100 ml Ligroin und rührt die Mischung 3 Stdn. lang bei einer Temperatur von 40°C . Die Ligroinphase wird abgetrennt und nach erneutem Zusatz von 100 ml Ligroin nochmals $1/2$ Std. mit hoher Geschwindigkeit gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abgenutscht, zuerst mit Wasser, dann mit Ligroin und zum Schluß mit wenig Äther nachgewaschen. Dieses verbleibende Rohprodukt wird in 10 ml Benzol-Aceton, 8 + 2, gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule, ϕ 2,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol-Aceton, 8 + 2, wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. bis auf ca. 10 ml eingengt. Beim Abkühlen kristallisieren farblose Kristallnadeln aus. Nach dem Abnutschen, dem Nachwaschen mit Benzol und dem Trocknen an der Luft, erhält man 1,2 g (51,2 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. $201-203^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 8 + 2, zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.6$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd - Lösung violett anfärben läßt.

IR (KBr) : 3500 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN).

2,72 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0067 Mol/l

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (379.42) Gef. Mol. -Masse : 406

6-Amidino-2-[4-(β-(4-amidinophenoxy) äthoxy) phenyl]indol-
dihydrochlorid (8c) ²⁵⁾

1,5 g (4 mMol) 8b werden in 150 ml trockenem Chloroform gelöst, und nach Zufügen von 5,8 ml absol. Alkohol wird in die Lösung bis zur Sättigung getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich die Lösung dunkelrot färbt. Der chlorwasserstoffgesättigte Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nachdem die IR-Analyse einer i. Vak. zur Trockene eingedampften Probe keine Nitrilbande mehr zeigt, wird das ausgefallene Iminoätherhydrochlorid über ein Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Äther gut ausgewaschen und sofort in 100 ml mit trockenem Ammoniak gesättigtem absol. Alkohol aufgenommen. Die Lösung wird nochmals 1 Woche in einer 0,375 l Sektflasche geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird mit 35-40 ml absol. Alkohol versetzt, gut umgeschüttelt und vom Ungelösten abgenutscht. Das Filtrat versetzt man unter Rühren mit 0,25 l Äther, wobei ein gelber, amorpher Niederschlag ausfällt, welcher nach dem Absetzen und Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit wieder mit 0,25 l Äther versetzt wird. Nach abermaligem Dekantieren und erneuter Ätherzugabe wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das gelbe Pulver wird zuerst 24 Stdn. im Vak. über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid bei Raumtemperatur und dann 12 Stdn. bei 100°C getrocknet. Man erhält 0,6 g (31 % d. Th.) 8c , welches eine Wasserlöslichkeit von ca. 1 % bei 20°C besitzt.

18,2 mg Substanz:

0,78 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₄H₂₅Cl₂N₅O₂ (486.42)

Ber. Cl = 14,6 %

Gef. Cl = 15,2 %

B) 2-(2-Furyl)- und 2-(2-Thienyl)indole

2-Nitrobenzyl-2-thienylketon (9a)

5,0 g (28 mMol) 2-Nitrophenylessigsäure ⁴¹⁾ und 50 ml Thionylchlorid werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand 2 - 3 mal mit je 20 ml Benzol gewaschen und das Benzol i. Vak. wieder abgezogen. Das Säurechlorid wird mit 50 ml Schwefelkohlenstoff aufgenommen und der Lösung 2,5 g (30 mMol) Thiophen zugesetzt. In einem 250 ml Rundkolben werden 3,7 g (28 mMol) Aluminiumchlorid in 50 ml Schwefelkohlenstoff suspendiert und zu dieser Suspension wird die Lösung von Säurechlorid und Thiophen in Schwefelkohlenstoff unter Rühren bei Zimmertemperatur zugegetropft. Nach 1-stündigem Rühren wird der Schwefelkohlenstoff i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 100 ml eines Gemisches aus konz. Salzsäure und Eis hydrolysiert. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt und mit 2 N NaOH ausgeschüttelt und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit Methanol aufgeköcht, filtriert und das Rohprodukt durch Wasserzugabe ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus 70-prozent. Methanol unter Zugabe von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 3,5 g (51 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 77°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.46$.

4,2 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0167 Mol/l

$C_{12}H_9NO_3S$ (247.3)

Gef. Mol.-Masse : 251.5

(4-Brom-2-nitrobenzyl)-2-thienylketon (9b)

5,0 g (19.2 mMol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ²⁵⁾ und 50 ml Thionylchlorid werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand 2 - 3 mal mit je 20 ml Benzol gewaschen und das Lösungsmittel wieder i. Vak. abgezogen. Das Säurechlorid wird mit 50 ml Schwefelkohlenstoff aufgenommen und der Lösung 2,0 g (24 mMol) Thiophen zugesetzt. In einem 250 ml Rundkolben werden 2,5 g (19.2 mMol) Aluminiumchlorid in 50 ml Schwefelkohlenstoff suspendiert und zu dieser Suspension wird die Lösung von Säurechlorid und Thiophen in Schwefelkohlenstoff innerhalb 15 Min. unter Rühren bei Zimmertemperatur zugetropft. Nach 1-stündigem Rühren wird der Schwefelkohlenstoff i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 100 ml eines Gemisches aus konz. Salzsäure und Eis hydrolysiert. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt und mit 2 N NaOH ausgeschüttelt und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit Methanol aufgeköcht, filtriert und das Rohprodukt durch Wasserzugabe ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus 70-prozent. Methanol unter Zugabe von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 2,5 g (40 % d. Th.) lange, gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 128-130°C. Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium -Fluorescein- Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.46$.

$C_{12}H_8BrNO_3S$ (326.19)

2-Furyl-2-nitrobenzylketon (9c)

5,0 g (28 mMol) 2-Nitrophenyllessigsäure ⁴¹⁾ und 50 ml Thionylchlorid werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand 2 - 3 mal mit je 20 ml Benzol gewaschen und das Benzol i. Vak. wieder abgezogen. Das Säurechlorid wird mit 50 ml Schwefelkohlenstoff aufgenommen und der Lösung 1,9 g (28 mMol) Furan zugesetzt. In einem 250 ml Rundkolben werden 3,7 g (28 mMol) Aluminiumchlorid in 50 ml Schwefelkohlenstoff suspendiert und zu dieser Suspension wird die Lösung von Säurechlorid und Furan in Schwefelkohlenstoff unter Rühren bei 0°C zugetropft. Nach 1-stündigem Rühren wird der Schwefelkohlenstoff i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 100 ml eines Gemisches aus konz. Salzsäure und Eis hydrolysiert. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt und mit 2 N NaOH ausgeschüttelt und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit Methanol aufgeköcht, dann wird filtriert und im Filtrat durch Wasserzugabe das Rohprodukt ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus 70-prozent. Methanol unter Zugabe von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 1,0 g (15,6 % d. Th.) fast farblose Kristallnadeln vom Schmp. 67°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein- Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.2$.

4,16 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0172 Mol/l

$C_{12}H_9NO_4$ (231.21)

Gef. Mol. -Masse : 241.8

(4-Brom-2-nitrobenzyl)-2-furylketon (9d)

5,0 g (19.2 mMol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ²⁵⁾ und 50 ml Thionylchlorid werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand 2 - 3 mal mit je 20 ml Benzol gewaschen und das Benzol i. Vak. wieder abgezogen. Das Säurechlorid wird mit 50 ml Schwefelkohlenstoff aufgenommen und der Lösung 1,3 g (19.2 mMol) Furan zugesetzt. In einem 250 ml Rundkolben werden 2,55 g (19.2 mMol) Aluminiumchlorid in 50 ml Schwefelkohlenstoff suspendiert und zu dieser Suspension wird die Lösung von Säurechlorid und Furan in Schwefelkohlenstoff unter Rühren bei 0°C zugetropft. Nach 1-stündigem Rühren wird der Schwefelkohlenstoff i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 100 ml eines Gemisches aus konz. Salzsäure und Eis hydrolysiert. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt und mit 2 N NaOH ausgeschüttelt und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird mit Methanol aufgeköcht, dann wird filtriert und im Filtrat durch Wasserzugabe das Rohprodukt ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus 70-prozent. Methanol unter Zugabe von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 0,8 g (13,5 % d. Th.) fast farblose Kristallnadeln vom Schmp. 70,5 - 71°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.45$.

2,76 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0094 Mol/l

$C_{12}H_8BrNO_4$ (310.12) Gef. Mol.-Masse : 294.5

2-(2-Thienyl) indol (10a) ⁵⁹⁾

2,0 g (8.1 mMol) 9a werden unter Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 6,0 g (0.09 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates fällt ein farbloses Produkt aus. Nach dem Abnutschen, dem Nachwaschen mit Wasser und dem Trocknen an der Luft erhält man 1,5 g (93 % d.Th.) eines farblosen Pulvers. Das Rohprodukt wird in 10 ml Benzol gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule, $\varnothing$ 2,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. auf 10 ml eingeeengt. Es kristallisieren 0,9 g (56 % d.Th.) farblose Kristallblättchen aus vom Schmp. 165-166°C (Schmp. _{Lit.} 162°C ⁵⁹⁾). Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.5$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

$C_{12}H_9NS$ (199.28)

6-Brom-2-(2-thienyl) indol (10b)

2,0 g (6.1 mMol) 9b werden unter Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 6,0 g (0.09 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates fällt ein farbloses Produkt aus. Nach dem Abnutschen, Nachwaschen und Trocknen an der Luft erhält man 1,6 g (94 % d.Th.) eines farblosen Pulvers vom Schmp. 130-135°C. Das Rohprodukt

wird in 10 ml Benzol gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule, $\varnothing$ 2,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. auf 10 ml eingengt. Es kristallisieren 1,0 g (59 % d. Th.) farblose Kristallblättchen vom Schmp. 146-147°C aus.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,55$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

IR (KBr): 3500 cm^{-1} (NH).

3,67 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0128 Mol/l

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNS}$ (278,18) Gef. Mol.-Masse : 286,7

2-(2-Furyl)indol (10c) ⁶⁰⁾

0,8 g (3,4 mMol) 9c werden unter Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 5,0 g (0,076 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Abkühlen des Filtrates fällt ein gelbes Produkt aus.

Nach dem Abnutschen, dem Nachwaschen mit Wasser und dem Trocknen an der Luft erhält man ein blaßgelbes Pulver. Das Rohprodukt wird in 10 ml Benzol gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule, $\varnothing$ 2,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. auf 5 ml eingengt. Es kristallisieren 0,35 g (56 % d. Th.) fast farblose Kristallblättchen aus vom Schmp. 126-127°C (Schmp. Lit. 128°C ⁶⁰⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,52$, der sich nach dem Besprühen

mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett färbt.

IR (KBr) : 3600 cm^{-1} (NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ (183,21)

6-Brom-2-(2-furyl) indol (10d)

0,8 g (2,5 mMol) 9d werden unter Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und anschließend 5,0 g (0,076 Mol) Zink-Staub vorsichtig portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird noch 15 Min. im Sieden gehalten und heiß vom Rückstand abfiltriert. Beim Abkühlen des Filtrates fällt ein gelbes Produkt aus. Nach dem Abnutschen, dem Nachwaschen mit Wasser und dem Trocknen an der Luft erhält man ein blaßgelbes Pulver. Das Rohprodukt wird in 10 ml Benzol gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule, ϕ 2,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. auf 5 ml eingengt. Es kristallisieren 0,4 g (59 % d. Th.) fast farblose Kristallblättchen aus vom Schmp. $137-138^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,64$, der sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung violett färbt.

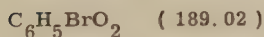
1,99 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0075 Mol/l

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNO}$ (262,12) Gef. Mol.-Masse : 265,3

(5-Brom-2-furyl) methylketon (11a) ⁵⁵⁾

In einem 100 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehen ist, werden 14,7 g (0.1 Mol) Bromfuran ⁹⁷⁾ und 12,3 g (0.11 Mol) Essigsäureanhydrid eingewogen und auf 0°C abgekühlt. In die schnell gerührte Lösung werden 1,4 g (0.01 Mol) Bor (III)-fluoridäthylätherat auf einmal zugegeben. Die Temperatur steigt dabei auf ca. 50°C an. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Rühren langsam wieder auf Zimmertemperatur abkühlen und rührt noch 1/2 Std. Anschließend wird mit 20 ml Wasser hydrolysiert, das Hydrolysat 2 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die Chloroformphasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 12,1 g (64 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 93-95°C (Schmp. Lit. 94-95°C ⁵⁵⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein -Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.38$.

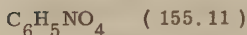


Methyl-(5-nitro-2-furyl) keton (11b) ⁹⁸⁾

Zu einer Mischung aus 65 ml Essigsäureanhydrid, 22.5 ml 70 prozent. Salpetersäure und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure, die auf ca. 15°C abgekühlt wird, werden innerhalb von 10 Min. 16,5 g (0.15 Mol) 2-Furylmethylketon ^{99,100)}, in 250 ml Essigsäureanhydrid gelöst, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 15 Min. bei 15°C gerührt, dann werden 40 g Natriumacetat hinzugefügt und die Temperatur 1 Stde. bei 35°C gehalten. Im Anschluß daran wird noch 2 Stdn. bei 40-45°C gerührt und die Lösung in Eiswasser gegossen. Nach 1-stündigem Rühren wird 3 mal

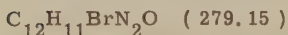
mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformphasen i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umgelöst. Man erhält 9,5 g (41 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $74-75^{\circ}\text{C}$ (Schmp. _{Lit.} $78,5^{\circ}\text{C}$ ⁹⁸).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein -Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.25$, der sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben läßt.



(5-Brom-2-furyl)methylketonphenylhydrazon (12a)

4,0 g (22 mMol) 11a werden in 10 ml Eisessig gelöst und 2,3 g (22 mMol) Phenylhydrazin dazugegeben. Man läßt 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, verdünnt mit Wasser und gießt, nach dem Absetzen des Hydrazons, das Wasser ab. Es bleibt das ölige Hydrazon zurück, das gleich weiterverarbeitet wird.

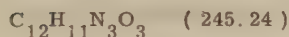


Methyl-(5-nitro-2-furyl)ketonphenylhydrazon (12b)

20 ml Wasser und 2,0 g (18.5 mMol) reines Phenylhydrazin versetzt man tropfenweise mit 50 prozent. Essigsäure bis das Phenylhydrazin gerade gelöst ist. Zu dieser Lösung gibt man 1,0 g (6.5 mMol) Methyl-(5-nitro-2-furyl)keton (11b) ⁹⁸ und so viel Alkohol, daß eine homogene Lösung entsteht. Um die Bildung des Phenylhydrazons zu beschleunigen, wird 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Gegen Ende der Umsetzung

wird noch mit etwas Wasser verdünnt, um das Phenylhydrazon abzuscheiden. Zum Auskristallisieren wird der Ansatz 12 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Abnutschen erhält man 1,5 g (95 % d.Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 166-167°C.

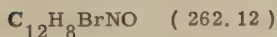
Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.28$.



Erfolgloser Versuch zur Darstellung von 2-(5-Brom-2-furyl) indol

Aus 20,0 g Phosphor(V)-oxid und 10,0 g Orthophosphorsäure ($d = 1.7$) wird durch Erhitzen auf 220-240°C die Polyphosphorsäure hergestellt. Man läßt die Polyphosphorsäure auf 80°C abkühlen, rührt 5,0 g (18 mMol) 12a dazu, stellt das Becherglas in ein auf 80°C vorgeheiztes Paraffinbad und erhitzt langsam auf 125°C. Man hält die Temperatur 10 Min. konstant, läßt anschließend auf ca. 60°C abkühlen und füllt das Becherglas mit Wasser auf. Durch Rühren mit einem Glasstab suspendiert man das Reaktionsprodukt in die wäßrige Phase. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht eine Vielzahl von dunklen Flecken, von denen sich keiner mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärben läßt, so daß nicht das gewünschte Produkt entstanden ist.



Erfolglose Versuche zur Darstellung von 2-(5-Nitro-2-furyl) indol

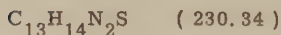
Aus 5,0 g Phosphor(V)-oxid und 5,0 g Orthophosphorsäure ($d = 1,7$) wird durch Erhitzen auf $220-240^{\circ}\text{C}$ die Polyphosphorsäure hergestellt. Man läßt die Polyphosphorsäure auf 60°C abkühlen und gibt unter Rühren 1,5 g (6.1 mMol) 12b zu. Der Ansatz färbt sich dunkelrot. Man stellt das Becherglas 30 Min. in ein auf 90°C vorgeheiztes Paraffinbad unter Rühren und Temperaturkontrolle. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch auf 50°C abkühlen und füllt das Becherglas mit Wasser auf. Durch Rühren mit einem Glasstab suspendiert man den Inhalt des Becherglases in die wäßrige Phase. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht eine Vielzahl von dunklen Flecken, von denen sich keiner mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärben läßt.

Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 70°C lieferte ebenfalls kein Ringschlußprodukt. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120°C brachte eine heftige Zersetzung.

Äthyl-2-thienylketonphenylhydrazon (13a)

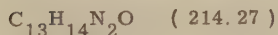
10,0 g (72 mMol) Äthyl-2-thienylketon¹⁰¹⁾ werden mit 5 ml Eisessig versetzt. Dann werden 9,0 g (83 mMol) Phenylhydrazin zugegeben und die Mischung 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit wird mit etwas Wasser versetzt, um das Hydrazon abzuscheiden. Am Boden des Becherglases scheidet sich ein öliges Produkt ab, das, nach dem Abgießen der darüber stehenden Flüssigkeit, gleich weiterverarbeitet wird.



Äthyl-2-furylketonphenylhydrazon (13b)

12,4 g (0.1 Mol) Äthyl-2-furylketon ⁵⁶⁾ werden mit 10,8 g (0.1 Mol) Phenylhydrazin 2 Stdn. in einem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird durch Waschen mit wenig verdünnter Essigsäure das unveränderte Phenylhydrazin entfernt und das braune, ölige Produkt mit Wasser ausgewaschen. Das in der Kälte zu einer braunen Masse erstarrte Rohprodukt wird aus Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Nach dem Abnutschen und Trocknen an der Luft erhält man 15,0 g (70 % d. Th.) rötliche Kristallblättchen vom Schmp. 80-82°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.51$.



3-Methyl-2-(2-thienyl) indol (14a)

a) Aus Äthyl-2-thienylketonphenylhydrazon (13a)

Durch Erhitzen von 40,0 g Phosphor(V)-oxid und 20,0 g Orthophosphorsäure (d = 1.7) auf 220-240°C wird die Polyphosphorsäure hergestellt. Man läßt die Polyphosphorsäure auf 80°C abkühlen und gibt unter Rühren 10,0 g (48 mMol) 13a dazu. Das Becherglas wird in ein auf 80°C vorgeheiztes Paraffinbad gestellt und vorsichtig auf 125°C erhitzt, wobei ständig die Bad- und Innentemperatur zu überprüfen ist. Man hält 15 Min. unter häufigem Rühren die Temperatur bei 125°C. Nach Beendigung der Reaktionszeit läßt man auf 50°C abkühlen, füllt das Becherglas mit Wasser und suspendiert den Inhalt durch Rühren mit einem Glasstab in die wäßrige Phase. Der schwarze Niederschlag wird abgenutscht, an der Luft ge-

trocknet und mit Benzol ausgekocht. Vom verbliebenen Rückstand wird abfiltriert und das Benzol i. Vak. abgedampft. Man erhält 3,8 g eines stark verunreinigten Produktes. Nach dem Umkristallisieren aus 70-prozent. Alkohol erhält man 2,5 g (28,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 91-93°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein- Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd- Lösung nicht mehr violett anfärben läßt.

$C_{13}H_{11}NS$	(213.31)	Ber.	N	6.58 %
		Gef.	N	6.48 %

b) Aus 2-(2-Thienyl)indol (10a)

Aus 2,4 g Natrium und 30 ml absol. Methanol wird durch Erwärmen unter Rückfluß eine Natriummethylatlösung hergestellt. Nach der Zugabe von 1,0 g (5 mMol) 2-(2-Thienyl)indol wird die Lösung in einen Autoklaven überführt und 12 Stdn. in einem Trockenschrank bei 210°C aufbewahrt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Autoklav abgekühlt und das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Es fällt ein graues Rohprodukt aus, das abgenutscht wird. Das Rohprodukt wird aus 70-prozent. Alkohol unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 0,7 g (65,3 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 91-93°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd- Lösung nicht mehr violett anfärben läßt.

Die Substanz ist mit der nach a) erhaltenen identisch.

IR (KBr): 3600 cm^{-1} (NH).

$C_{13}H_{11}NS$	(213.31)	Gef.	Mol. -Masse :	218.5
			(in Aceton)	

2-(2-Furyl)-3-methylindol (14b)

Aus 50,0 g Phosphor(V)-oxid und 30,0 g Orthophosphorsäure (d = 1.7) wird durch Erwärmen die Polyphosphorsäure hergestellt. Nach dem Abkühlen auf 80°C werden 10,0 g (47 mMol) 13b eingetragen und durch Umrühren innig mit der Polyphosphorsäure gemischt. Man stellt das Becherglas in ein auf 80°C vorgeheiztes Paraffinbad und erhitzt auf 125°C. Man hält die Temperatur 10 Min. unter Rühren zwischen 120-130°C und füllt dann unverzüglich das Becherglas mit Wasser auf. Durch Umrühren mit einem Glasstab wird das Reaktionsprodukt in die wäßrige Phase suspendiert. Der dunkelbraune Niederschlag wird abgenutscht und nach dem Trocknen mit Benzol ausgekocht. Vom ungelösten Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. auf 10 ml eingeeengt. Das eingeeengte Filtrat wird auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule, Ø 3,5 cm x 10 cm, gegeben und mit Benzol erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 0,6 g (6,5 % d. Th.) hellbraune, kristalline Substanz vom Schmp. 90-94°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt im UV-Licht einen fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.48$.

IR (KBr): 3600 cm^{-1} (NH), 3000 cm^{-1} (CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ (197.24)

Gef. Mol.-Masse : 212.5
(in Aceton)

Versuchte Umsetzungen von 2-(2-Furyl)indol mit Natriummethylatlösung bei 200°C, 150°C und 170°C liefern harziges Reaktionsprodukt oder harziges Reaktionsprodukt neben Ausgangsverbindung.

C) 5-Nitro-2-arylindole

5-Nitro-2-phenylindol (15a) ⁶³⁾

1,0 g (5.2 mMol) 2-Phenylindol werden in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird die Lösung von 1,05 g (10,4 mMol) Kaliumnitrat in ebenfalls 5 ml konz. Schwefelsäure zugetropft. Die Temperatur soll dabei nicht über 5°C ansteigen. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 100 ml Eiswasser gegossen und der entstandene gelbe Niederschlag abgenutscht und bei 80°C getrocknet. Das Rohprodukt wird in 5 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule, ϕ 3 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert und die vereinigten Eluate i. Vak. bis auf ca. 5 ml eingengt. Beim Stehenlassen kristallisieren gelbe Kristalle, die abgenutscht werden. Man erhält 0,6 g (49 % d. Th.) vom Schmp. 198-199°C (Schmp. Lit. 201-203°C ⁶³⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.28$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärben läßt.



Eine weitere Nitrierung dieser Substanz mit einem Überschuß von Kaliumnitrat/konz. Schwefelsäure gelang nicht.

6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-5-nitroindol (15b)

200 mg (0.76 mMol) 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)indol ¹⁰²⁾ werden in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. 100 mg (1 mMol) Kaliumnitrat werden ebenfalls in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren innerhalb von 15 Min. zur ersten Lösung zuge- tropft. Die Temperatur soll 5°C nicht übersteigen. Ist die Kaliumnitrat-Schwefelsäure zugetropft, wird noch 5 Min. gerührt und dann auf Eis gegossen. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. An- schließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Zu diesem Zweck wird die Substanz, in 5 ml Benzol gelöst, auf eine mit Kieselgel beschickte Säule, Ø 2 cm x 3 cm, gegeben und mit Benzol erschöpfend eluiert. Die vereinigten Benzoleluate werden i. Vak. fast bis zur Trockne eingeengt. Man erhält 120 mg (51,5 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 242-245°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Na- trium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.36$, der mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung violett anfärbbar ist.

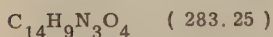
2,53 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0076 Mol/l

$C_{14}H_8Cl_2N_2O_2$ (307.15) Gef. Mol.-Masse : 332

3.5-Dinitro-2-phenylindol (16) ⁶³⁾

0,4 g (1.7 mMol) 15a werden in 50 ml konz. Salpetersäure suspen- diert und die Suspension 15 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Es ent- steht ein grüner Niederschlag, der abfiltriert und aus Alkohol umgelöst wird. Man erhält 150 mg (32 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 296-299°C (Schmp. Lit. 309-310°C ⁶³⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.41$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung nicht violett anfärben läßt.



3-Methyl-2-phenylindol (17) 103,104)

Aus 2,4 g Natrium und 30 ml absol. Methanol wird durch Erhitzen unter Rückfluß die Natriummethylatlösung hergestellt. 1,0 g (5 mMol) 2-Phenylindol werden in der Alkoholatlösung gelöst und in einen Autoklaven überführt. Der Autoklav wird 12 Stdn. in einem Trockenschrank bei $210^{\circ}C$ aufbewahrt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Autoklav abgekühlt und der Inhalt in Wasser eingerührt. Der graue Niederschlag wird abgenutscht und aus Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 0,6 g (56 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $92-93^{\circ}C$ (Schmp. Lit. $91-92^{\circ}C$ ¹⁰³).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.61$.



Analoge Umsetzungen mit Natriumäthylat-, Natriumbutylat- und Natriumoctylatlösungen ergeben ölige, nicht weiter definierte Produkte.

3-Methyl-5-nitro-2-phenylindol (18) 105,66)

1,0 g (4.8 mMol) 17 werden in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,21 ml (5 mMol) Salpetersäure, $d = 1.5$, zugetropft. Dann wird noch 30 Min. bei 0°C gerührt und das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen. Das ausgefallene gelbbraune Rohprodukt wird abgenutscht, getrocknet und in 5 ml Benzol gelöst. Diese Lösung wird auf eine mit Kieselgel beschickte Säule, ϕ 2,5 cm x 7 cm, gegeben und mit Benzol erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. auf 5 ml eingengt und tropfenweise mit Petroläther versetzt, bis das Produkt anfängt auszukristallisieren. Man erhält 0,6 g (50 % d. Th.) gelbe Kristallblättchen vom Schmp. 192-194°C (Schmp. Lit. 191-192°C ¹⁰⁵), 194-195°C ⁶⁶). Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.22$. IR (KBr): 3500 cm^{-1} (NH), 1330 u. 1560 cm^{-1} (NO₂).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (252.28) Gef. Mol.-Masse : 254.5
(in Aceton)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 252.

3-Methyl-5-nitro-2-(2-thienyl) indol (19)

1,17 g (5.5 mMol) 3-Methyl-2-(2-thienyl)indol (14a) werden in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung von 0,55 g (5.5 mMol) Kaliumnitrat in 5 ml konz. Schwefelsäure wird unter Rühren innerhalb 20 Min. zugetropft. Die Temperatur darf dabei 10°C nicht übersteigen. Das Reaktionsgemisch wird noch 10 Min. gerührt und dann auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgenutscht und

getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Zu diesem Zweck wird die Substanz, in 5 ml Benzol gelöst, auf eine mit Kieselgel beschickte Säule, $\varnothing$ 2,5 cm x 7 cm, gegeben und mit Benzol erschöpfend eluiert. Die vereinigten Benzoleluate werden i. Vak. fast zur Trockne eingedampft. Es fällt 0,7 g (50 % d.Th.) gelbes Pulver aus vom Schmp. 152-154°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.36$.

IR (KBr): 3580 cm^{-1} (NH), 1320 u. 1560 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (258.31) Gef. Mol.-Masse : 260
(in Aceton)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 258.

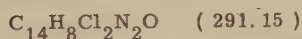
D) Diamidine des 2-Phenylindols

6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-oximinoindolenin (20a)

200 mg (0.76 mMol) 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)indol ¹⁰²⁾ werden in 10 ml Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten werden 52 mg (0.76 mMol) Natriumnitrit, in 1 ml Wasser gelöst, zuge-
tropft. Es fällt sofort ein gelber Niederschlag aus, der nach 10-minütigem Rühren abgenutscht wird. Man erhält 190 mg (86,1 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das sich bei 290-295°C zersetzt.

Die Substanz, auf einer DC-Platte aufgetragen, läßt sich durch Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung nicht violett anfärben.

IR (KBr) : kein Indol - NH .



Die erhaltene Substanz ist überraschend schwer in Aceton, Chloroform und Eisessig löslich, so daß die Molekülmassebestimmung mit dem Dampfdruckosmometer nicht durchgeführt werden konnte.

6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-oximinoindolenin (20c)

5,0 g (20.6 mMol) 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)indol ²⁶⁾ werden in 300 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten wird eine Lösung von 1,4 g (20.6 mMol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Es fällt ein gelber Niederschlag aus, der nach 10-minütigem Rühren abgenutscht wird. Nach dem Trocknen bei 80°C erhält man 5,0 g (89 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das sich bei 276-279°C zersetzt.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Be-

sprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck (unter Schwanzbildung), $R_F \approx 0.2$.

IR (KBr) : kein Indol - NH.

$C_{16}H_8N_4O$ (272, 27)

Die erhaltene Substanz ist überraschend schwer in Aceton, Chloroform und Eisessig löslich, so daß die Molekülmassebestimmung mit dem Dampfdruckosmometer nicht durchgeführt werden konnte.

Der Versuch, die Dicyanverbindung über das Diiminoäther-dihydrochlorid in das Diamidino-dihydrochlorid überzuführen, scheiterte. Die isolierte Substanz hatte nur einen Chloridgehalt von 8,9 %.

Cl_{gef.} : 8,9 %

Cl_{ber.} : 18,7 %

6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-nitroindol (21a)

150 mg (0.52 mMol) 20a werden in 10 ml Eisessig suspendiert und die Suspension zum Sieden erhitzt. Dann werden 40 mg (0.58 mMol) Natriumnitrit portionsweise zugegeben und unter Rühren im Sieden gehalten, bis eine klare Lösung entsteht. Die siedende Lösung wird mit soviel Wasser versetzt, bis gerade eine Trübung festzustellen ist. Beim Abkühlen fällt eine gelbe Substanz aus, die abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet wird. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhält man 110 mg (70 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. $294-296^{\circ}C$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.36$.

IR (KBr) : 3400 cm^{-1} (Indol-NH).

2,88 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0.01 Mol/l

$C_{14}H_8Cl_2N_2O_2$ (307.15) Gef. Mol.-Masse : 288

6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol (21b)

a) Aus 6-Brom-2-(4-bromphenyl)indol ²⁶⁾

1,0 g (2.9 mMol) 6-Brom-2-(4-bromphenyl)indol ²⁶⁾ wird unter leichtem Erwärmen in 50 ml Eisessig gelöst. 0,2 g (2,9 mMol) Natriumnitrit, in 2 ml Wasser gelöst, werden zugegeben. Es entsteht sofort ein gelber Niederschlag von 6-Brom 2-(4-bromphenyl)-3-oximinoindolenin (20b), der nicht isoliert wird. Die Suspension wird zum Sieden erhitzt und in die siedende Flüssigkeit werden 0,3 g (4.4 mMol) Natriumnitrit portionsweise zugegeben. Es wird noch 10 Min. im Sieden gehalten und nach dem Abkühlen das ausgefallene gelbe Produkt abgenutscht und getrocknet. Man erhält 0,9 g (79,6 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 295-296°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$.

3,44 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0083 Mol/l

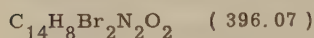
$C_{14}H_8Br_2N_2O_2$ (396.07) Gef. Mol.-Masse : 414

b) Aus 2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol (27a)

0,5 g (1.6 mMol) 27a werden in 100 ml Eisessig gelöst und unter Rühren innerhalb von 5 Min. 0,1 ml Brom zugetropft. Es wird noch 15 Min. gerührt und dann durch Wasserzugabe das Rohprodukt ausgefällt. Da im DC noch Ausgangsverbindung nachweisbar war, wird das Rohprodukt noch

einmal in 100 ml Eisessig gelöst und noch 0,2 ml Brom wie oben zugegeben. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und Wasser bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Nach dem Erkalten wird abgenutscht und getrocknet. Man erhält 0,5 g (80 % d.Th.) eines gelben Pulvers mit dem Schmp. $293-295^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$ wie das nach a) erhaltene Produkt.



6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-nitroindol (21c)

a) Aus 6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-oximinindolenin (20c)

5,0 g (18.3 mMol) 20c werden in 300 ml Eisessig suspendiert. In diese Suspension werden 1,4 g (20.6 mMol) Natriumnitrit eingetragen und das Ganze zum Sieden erhitzt. Man hält 15 Min. unter Rühren im Sieden und läßt das Reaktionsgemisch anschließend erkalten. Nach dem Abnutschen, dem Nachwaschen mit Wasser und dem Trocknen bei 80°C erhält man 4,6 g (89 % d.Th.) eines gelben Rohproduktes, das aus Eisessig-Dimethylformamid, 70 + 50, umgelöst wird. Man erhält 4,1 g (79 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 300°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck (Schwanzbildung), $R_F \approx 0.25$.

IR (KBr) : 3400 cm^{-1} (Indol-NH), 1550 u. 1350 cm^{-1} (NO_2)

1,27 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0045 Mol/l



Gef. Mol.-Masse : 282,2

b) Aus 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-nitroindol (21b)

0,5 g (1.3 mMol) 21b werden mit 1,0 g (11.2 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale innig verrieben. Das Gemisch wird in ein Reagenzglas überführt und mit 3 ml Chinolin versetzt. Der Ansatz wird 30 Min. unter Stickstoff im Luftbad von 270-280°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit läßt man die Schmelze erstarren, zertrümmert das Reagenzglas in einem Porzellanmörser und verreibt das Reaktionsprodukt. Das Pulver wird 1/2 Std. mit 50 ml 20 prozent. Kaliumcyanidlösung und mit 100 ml Ligroin gerührt, die Ligroinphase verworfen und noch einmal 1/2 Std. mit 100 ml Ligroin gerührt. Das Rohprodukt wird abgenutscht und nach dem Trocknen in 5 ml eines Gemisches aus Benzol-Aceton, 9 + 1, gelöst. Die Lösung wird auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule, ϕ 2,5 cm x 7 cm, gegeben und mit einem Gemisch aus Benzol-Aceton, 9 + 1, erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es bleiben 200 mg (55,1 % d.Th.) hellbraunes Pulver zurück vom Schmp. 285-290°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein- Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,25$, wie das nach a) erhaltene Produkt.

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-nitroindol-dihydrochlorid (21d)

4,0 g (13.9 mMol) 21c werden in 250 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform suspendiert und die Suspension unter Feuchtigkeitsabschluß in einer Gaswaschflasche mit 16,2 ml (0.278 Mol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitet man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wird in eine 0.7 l Sektf Flasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7-tägigem Schütteln zeigt das IR-Spektrum einer Probe keine

Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der gelbe Niederschlag wird über ein Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Äther mehrmals nachgewaschen, sofort in eine trockene 0,7 l Sektfflasche eingetragen und mit 250 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wird noch einmal 7 Tage bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Den entstandenen Niederschlag nutscht man über ein Hartfilter ab, teigt mit 20 ml 2 N HCl an, nutscht erneut über ein Hartfilter ab und wäscht mit 2 ml 2 N HCl nach. Man trocknet den noch sehr feuchten Niederschlag zunächst an der Luft, dann 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und schließlich 12 Stdn. bei 90°C . Man erhält 4,1 g (74,7 % d.Th.) 21d, welches eine Wasserlöslichkeit bei 20°C von ca. 0,2 % besitzt.

16,5 mg Substanz: 0,82 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ Ber. Cl = 17,9 %

Gef. Cl = 17,7 %

3-Amino-6-cyano-2-(4-cyanophenyl)indol (22a)

350 mg (1.2 mMol) 20c werden in 10 ml Alkohol suspendiert und im 25 ml Spitzkolben eines Halbmikrobaukastens Quickfit 12 BU unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. 1,2 g (18 mMol) Zink-Staub werden dazugegeben und anschließend 1,3 ml konz. Salzsäure vorsichtig zugetropft. Es entsteht langsam eine klare Lösung mit dem Zink-Staub als Bodensatz. Nach 10-minütigem Rühren unter Rückfluß wird heiß abfiltriert und das Filtrat abgekühlt. Die Lösung wird jetzt mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht, das ausgefallene Amin abgenutscht, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Man erhält 250 mg (79,9 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 245°C . Die Substanz wird über eine mit Kieselgel beschickte Säule, $\varnothing$ 2,5 cm x 5 cm, mit dem Elutionsmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, gereinigt. Schmp. $250-255^{\circ}\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung einen gelben Fleck, $R_F \approx 0.29$.

IR (KBr) : 3500 cm^{-1} (NH, NH_2), 2220 cm^{-1} (CN)

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (258.29) Gef. Mol.-Masse : 245
(in Aceton)

Der Versuch, 22a nach der Pinner-Methode ⁵³⁾ in die entsprechende Diamidinoverbindung überzuführen, gelang nicht.

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-aminoindol-trihydrochlorid (22b)

1,0 g (2.5 mMol) 21d wird in einer Parr-Flasche in 40 ml Wasser suspendiert. Es werden 100 mg Platinoxid zugegeben und der Ansatz in einer Parr-Apparatur hydriert bis keine Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen ist. Die Reaktionszeit beträgt ca. 2 Stdn. Es bildet sich eine klare Lösung. Man filtriert vom Katalysator ab und leitet in das Filtrat 10 Min. Chlorwasserstoffgas ein, um das Trihydrochlorid auszufällen. Die ausgefallene Substanz wird abgenutscht und 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und dann 12 Stdn. bei 90°C getrocknet. Man erhält 0,65 g (63,7 % d. Th.) schwach gelb gefärbtes Pulver vom Schmp. $> 300^\circ\text{C}$. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C beträgt $\approx 5\%$.

9,27 mg Substanz: 0,676 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_6$ (401.75) Ber. Cl = 26,4 %
Gef. Cl = 25,8 %

6-Cyano-2-(4-cyanophenyl)-3-diazoindolenin (23a)

0,5 g (1.9 mMol) 22a werden in 30 ml Eisessig gelöst und 10 Tropfen 2N HCl in 2 ml Wasser zugefügt. Die Lösung wird auf 5°C abgekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 0,16 g (2.3 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser zugetropft. Man läßt noch 15 Min. rühren und macht dann mit Natriumkarbonat-Lösung alkalisch. Der Niederschlag wird abgenußt und bei 80°C getrocknet. Man erhält 0,4 g (76,5 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Pulver vom Schmp. 215-218°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.36$.

IR (KBr) : kein Indol-NH, 2230 cm^{-1} (CN), 2120 cm^{-1} ($\begin{smallmatrix} + & - \\ = & N & = & N \end{smallmatrix}$)

$C_{16}H_8N_5$ (270.28)

Gef. Mol.-Masse : 289

(in Aceton)

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-diazoindolenin-dihydrochlorid (23b)

200 mg (0.5 mMol) 22b werden in 20 ml Wasser gelöst und die Lösung auf 5°C abgekühlt. 35 mg (0.5 mMol) Natriumnitrit werden in 1 ml Wasser gelöst und langsam zu den 20 ml Lösung zugetropft. Es wird noch 1/2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und, wenn die Lösung Zimmertemperatur erreicht hat, durch einen Überschuß an Aceton das Dihydrochlorid ausgefällt. Nach dem Abnutschen über ein Hartfilter und dem 24stdg. Trocknen über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. zunächst bei Raumtemperatur und dann 12 Stdn. bei 90°C erhält man 170 mg (87,6 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Pulver. Die Wasserlöslichkeit bei 20°C beträgt $\approx 5\%$.

IR (KBr) : 2180 cm^{-1} ($\begin{smallmatrix} + & - \\ = & N & = & N \end{smallmatrix}$)

11,8 mg Substanz:	0,607 ml 0.1 N AgNO ₃
C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₇ (391.28)	Ber. Cl = 18,1 %
	Gef. Cl = 18,2 %

3-Acetamido-6-amidino-2-(4-amidinophenyl) indol-dihydrochlorid (24a)

200 mg (0.5 mMol) 22b werden in 4 ml Wasser gelöst und 1 ml gesättigte Natriumacetatlösung dazugegeben. Anschließend wird mit dem Gemisch von 2 ml Eisessig und 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt und die Lösung kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 5 Min. lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet und dann das Dihydrochlorid durch Acetonzugabe im Überschuß ausgefällt. Man nutsch über ein Hartfilter ab und trocknet das Rohprodukt. Da der Chlorid-Gehalt des Rohproduktes zu hoch lag, wird die Substanz noch einmal in 5 ml Wasser gelöst und wiederum durch Acetonzugabe im Überschuß das Dihydrochlorid ausgefällt. Der ausgefallene Niederschlag wird über ein Hartfilter abgenutscht und 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und dann 12 Stdn. bei 90°C getrocknet. Man erhält 160 mg (79 % d.Th.) gelbes Pulver.

Das DC mit dem Fließmittel n-Butanol-Eisessig-Wasser, 60 + 20 + 20, zeigt im UV-Licht einen fluoreszierenden Fleck, R_F ≈ 0.25 . Die Wasserlöslichkeit bei 20°C beträgt ≈ 5 % .

9,4 mg Substanz:	0,456 ml 0.1 N AgNO ₃
C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O (407.32)	Ber. Cl = 17,4 %
	Gef. Cl = 17,2 %

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-succinylmonoamidoindol-
dihydrochlorid (24b)

200 mg (0.5 mMol) 22b und 1,0 g (10 mMol) Bernsteinsäureanhydrid werden in einem Porzellanmörser innig miteinander verrieben. Das Pulver wird in ein 10 ml Becherglas überführt und vorsichtig über einem Asbestnetz mit der Bunsenbrennerflamme erhitzt. Es muß dabei dauernd mit einem Glasstab gerührt werden. Das Gemisch schmilzt langsam. Ist die Konsistenz sirupartig geworden, wird abgekühlt und die erstarrte Schmelze in 2 ml 2N HCl und 3 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Durch Zugabe eines Acetonüberschusses wird das Dihydrochlorid ausgefällt und über ein Hartfilter abgenutscht. Zur Reinigung wird das Rohprodukt noch einmal in 5 ml Wasser gelöst und wiederum durch Zugabe eines Acetonüberschusses das Dihydrochlorid ausgefällt. Es wird über ein Hartfilter abgenutscht und 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und dann 12 Stdn. bei 90°C getrocknet. Man erhält 100 mg (44 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. > 330°C . Die Wasserlöslichkeit bei 20°C beträgt $\approx$ 5 % .

Das DC mit dem Fließmittel n-Butanol-Eisessig-Wasser, 60 + 20 + 20, zeigt im UV-Licht einen fluoreszierenden Fleck, R_F 0.21 .

10,2 mg Substanz:

0,456 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₀H₂₂Cl₂N₆O₃ (465.36)

Ber. Cl = 15,3 %

Gef. Cl = 15,8 %

E) 6-Brom-3-nitro-2-phenylindole

2-(4-Bromphenyl) indol (25) ⁸³⁾

Aus 50,0 g Phosphor(V)-oxid und 30,0 g Orthophosphorsäure wird durch Erhitzen auf 220-240°C die Polyphosphorsäure hergestellt. 7,0 g (24,2 mMol) 4-Bromacetophenonphenylhydrazon werden in die auf 80°C abgekühlte Polyphosphorsäure eingetragen und innig vermischt. Man stellt das Becherglas in ein auf 90°C vorgeheiztes Paraffinbad und erwärmt langsam auf 120°C . Diese Temperatur wird 10 Min. gehalten. Man erhitzt noch weiter auf 130°C und kühlt, wenn keine Gasentwicklung mehr festzustellen ist, auf ca. 80°C ab. Das Becherglas wird mit Wasser aufgefüllt und durch vorsichtiges Rühren mit einem Glasstab das Reaktionsprodukt in die wäßrige Phase suspendiert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgenutscht und nach dem Trocknen aus Benzol umgelöst. Man erhält 4,2 g (64 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 208-210°C (Schmp. Lit. 208°C ⁸³⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd -Lösung einen violetten Fleck, $R_F \approx 0.57$.



2-(4-Bromphenyl)-3-nitroindol (27a)

2,0 g (7.4 mMol) 25 werden in 100 ml Eisessig gelöst und die Lösung von 0,51 g (7.4 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser dazugegeben. Es entsteht sofort ein gelber Niederschlag von 2-(4-Bromphenyl)-3-oximinoindolenin (26a), das nicht isoliert wird. Die Suspension wird zum Sieden erhitzt, und in die siedende Flüssigkeit werden 0,6 g (8.7 mMol) Na-

triumnitrit portionsweise zugegeben. Es wird noch 10 Min. im Sieden gehalten, wobei eine klare Lösung entsteht. Beim anschließenden Abkühlen fällt eine gelbe Substanz aus, die abgenutscht wird. Nach dem Trocknen erhält man 1,4 g (60 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 295 - 296°C .

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.51$.

4,26 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,013 Mol/l

$C_{14}H_9BrN_2O_2$ (317.16) Gef. Mol.-Masse : 327.7

6-Brom-3-nitro-2-phenylindol (27b)

a) Aus 6-Brom-2-phenylindol ⁸⁴⁾

1,0 g (4 mMol) 6-Brom-2-phenylindol ⁸⁴⁾ wird in 50 ml Eisessig gelöst und eine Lösung von 0,275 g (4 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser unter Rühren zugetropft. Es fällt sofort ein gelber Niederschlag von 6-Brom-3-oximino-2-phenylindolenin (26b) aus. Nach 10-minütigem Rühren wird die Suspension zum Sieden erhitzt und die Lösung von 0,3 g (4.35 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser zugetropft. Man setzt noch 50 ml Eisessig zu und hält im Sieden bis nach ca. 15 Min. eine klare Lösung entstanden ist. Man läßt abkühlen und nutscht den ausgefallenen Niederschlag ab. Nach dem Trocknen erhält man 0,9 g (77 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 291-292°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.52$.

IR (KBr) : 3350 cm^{-1} (NH), 1570 u. 1340 cm^{-1} (NO_2).

3,3 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0105 Mol/l

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (317.16) Gef. Mol.-Masse : 314.3

b) Aus 3-Nitro-2-phenylindol ⁷³⁾

0,5 g (2.1 mMol) 3-Nitro-2-phenylindol ⁷³⁾ werden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 10°C wird das Gemisch von 0,1 ml (4.2 mMol) Brom und 3 ml Eisessig innerhalb 10 Min. unter Rühren zugetropft. Es wird noch $1/2$ Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann durch Wasserzugabe das Rohprodukt ausgefällt. Um die im DC noch vorhandene Ausgangsverbindung vollständig umzusetzen, wird das Rohprodukt noch einmal in Eisessig gelöst und wiederum 0,1 ml Brom unter den gleichen Bedingungen wie beim ersten Mal zugetropft. Nach $1/2$ -stdg. Rühren wird zum Sieden erhitzt, bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und zum Erkalten stehen gelassen. Nach dem Abnutschen und Trocknen an der Luft erhält man 250 mg (38 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. $272\text{--}275^\circ\text{C}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 9 + 1, zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.52$.

IR (KBr) : 3350 cm^{-1} (NH), 1570 u. 1340 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (317.16)

Ein Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt vom Schmp. $291\text{--}292^\circ\text{C}$ schmolz um $282\text{--}284^\circ\text{C}$.

F) 3-Azo-2-phenylindole

3-(4-Cyanophenylazo)-2-phenylindol (28a)

1,0 g (8.5 mMol) 4-Aminobenzonitril wird in 50 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,6 g (8.7 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser bei 10°C diazotiert. Überschüssiges Natriumnitrit wird durch Harnstoffzugabe entfernt. Zu dieser Diazoniumsalz-Lösung wird die Lösung von 1,6 g (8.3 mMol) 2-Phenylindol in 20 ml Eisessig unter Eiskühlung zugetropft. Nach der vollständigen Zugabe läßt man noch 1 Std. weiterrühren und fällt dann durch Wasserzugabe das Rohprodukt aus. Nach dem Umkristallisieren aus 400 ml Benzol erhält man 0,8 g (48 % d.Th.) rote, feinkristalline Substanz vom Schmp. 290-293°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.2$.

IR (KBr): 3460 cm^{-1} (NH), 2220 cm^{-1} (CN)

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (322.38) Gef. Mol. -Masse : 308
(in Aceton)

UV-Absorptions-Spektrum:

0,064 mg Substanz in 10 ml Methanol:

$\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 415 \text{ nm } (4,2)$, $\lambda_{\text{min}} (\log \epsilon) = 335 \text{ nm } (3,3)$,
 $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 305 \text{ nm } (4,12)$.

6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)-3-(4-amidinophenylazo) indol-
trihydrochlorid (28b)

210 mg (1 mMol) 4-Aminobenzamidin ¹⁰⁶⁾ werden in 10 ml 0.5 N HCl gelöst und die Lösung bei 5°C mit 70 mg (1 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser gelöst tropfenweise diazotiert. 350 mg (1 mMol) 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol ²⁶⁾ werden in 30 ml Wasser gelöst und langsam zur Diazoniumsalzlösung zugefügt. Anschließend wird mit 5 ml gesättigter Natriumazetatlösung abgepuffert. Man bewahrt das Reaktionsgemisch 12 Stdn. im Kühlschrank auf und nutschts dann den Niederschlag ab. Die Substanz wird 48 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 90°C getrocknet. Man erhält 120 mg (22,6 % d. Th.) eines roten Pulvers vom Schmp. > 300°C . Die Wasserlöslichkeit bei 20°C beträgt $\approx 1\%$.

7,8 mg Substanz:

0,465 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₃H₂₄N₉Cl₃ (532.89)

Ber. Cl = 20,0 %

Gef. Cl = 21,1 %

G) 2-Azoindol

6-Brom-3-methylindol (29)

Aus 2,0 g Natrium und 25 ml absol. Methanol wird durch Erhitzen am Rückfluß eine Natriummethylat -Lösung hergestellt. 1,0 g (4,2 mMol) 6-Brom-2-indolcarbonsäure ⁹²⁾ wird in der heißen Methylatlösung gelöst und die Lösung in einen Autoklaven überführt. Der Autoklav wird 12 Std. im Trockenschrank bei 200°C aufbewahrt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird das Reaktionsprodukt in 200 ml Wasser gegossen. Es fällt ein grau-braunes Rohprodukt aus, das nach 1 Std. abgenutscht, getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt wird. Zu diesem Zweck wird das Rohprodukt in 10 ml Benzol gelöst und auf eine mit Kieselgel beschickte Säule, Ø 2,5 cm x 4 cm, gegeben. Anschließend wird mit Benzol erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 0,3 g (34,3 % d.Th.) farblose, kristalline Substanz vom Schmp. 128-130°C, die sich an der Luft langsam bräunlich verfärbt.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0.55$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehydlösung violett anfärben läßt.

IR (KBr) : 3600 cm^{-1} (NH), 2980 cm^{-1} (CH_3)

1,66 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0076 Mol/l

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$ (210.09)

Gef. Mol.-Masse : 218,4

6-Brom-2-(4-bromphenylazo)-3-methylindol (30)

350 mg (2 mMol) 4-Bromanilin werden in einem Gemisch aus 20 ml Eisessig und 2 ml 2 N HCl gelöst und die Lösung auf 10°C abgekühlt. 150 mg (2.2 mMol) Natriumnitrit werden in 2 ml Wasser gelöst und zur zuerst bereiteten Lösung unter Rühren zugetropft. Überschüssiges Natriumnitrit wird durch Zugabe einer Spatelspitze Harnstoff entfernt. 420 mg (2 mMol) 29 werden in 20 ml Eisessig gelöst und zur Diazoniumsalzlösung langsam tropfenweise zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch noch 15 Min. rühren und fügt dann 5 ml Wasser zu. Anschließend läßt man im Eisbad während 1 Std. auskristallisieren. Das getrocknete Rohprodukt wird in 10 ml Benzol suspendiert und die Suspension auf eine mit Kieselgel beschickte Säule, $\varnothing$ 3,5 cm x 5 cm, gegeben. Mit Benzol wird erschöpfend eluiert. Die vereinigten Eluate werden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 100 mg (12,8 % d. Th.) einer roten, feinkristallinen Substanz.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt insbesondere einen roten, im UV-Licht schwach fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.7$, und einen farblosen, stark fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0.62$. Zur präparativen Schichtchromatographie wird die Substanz in 1 ml Chloroform gelöst und auf eine mit Kieselgel 60 PF₂₅₄ (MERCK) 1,5 mm dick beschichtete Platte mit einer Pipette bandförmig in möglichst dünner Startlinie aufgetragen, wobei nach jedem Auftragen mit dem Fön getrocknet wird. Die Platte wird zweimal in Benzol entwickelt. Die Zone auf der Platte, die die rote gewünschte Verbindung enthält, wird noch feucht mit dem Spatel abgehoben und zweimal mit heißem Methanol eluiert. Das Kieselgel wird abfiltriert und die methanolische Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 50 mg (6,4 % d. Th.) einer roten, feinkristallinen Substanz vom Schmp. 110-115°C.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigt einen roten, im UV-Licht fluo-

reszierenden Fleck, $R_F \approx 0.7$, der sich mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung nicht violett anfärben läßt.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (NH)

4,62 mg Substanz in 1 ml Aceton = 0,0122 Mol/l

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3$ (393.11) Gef. Mol.-Masse : 378.8

Das Massenspektrum zeigt das Molekülion m/e 391/393/395 .

UV-Absorptions-Spektrum:

0,078 mg Substanz in 10 ml Methanol:

λ_{max} (log ϵ) = 400 nm (4.32)

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) K. Schern und Artgaveyta - Allende,
Z. Immunforsch. 89, 21 und 484 (1936)
ref. unter 3)
- 2) N. v. Jancso und H. v. Jancso,
Z. Immunforsch. 86, 1 (1935)
ref. unter 3)
- 3) F. Bauer,
Zbl. Bakteriол. Parasitenk. 172, 605 (1958)
- 4) E.M. Lourie und W. Yorke,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 31, 435 (1937)
ref. unter 7)
- 5) H. King, E.M. Lourie und W. Yorke,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 32, 177 (1938)
- 6) H. King und E.V. Wright,
J. Chem. Soc. (London) 1939, 253
- 7) G.M. Findlay,
Recent Advances in Chemotherapy, 3. Auflage, Bd. 1,
J. & A. Churchill Ltd., London 1950
- 8) May & Baker Ltd., A.J. Ewins und J.N. Ashley,
Brit. Pat. 510 097 (1939),
ref. C.A. 34, 4079³ (1940)
- 9) J.N. Ashley, H.J. Barber, A.J. Ewins,
G. Newbery und A.D.H. Self,
J. Chem. Soc. (London) 1942, 103
- 10) E.M. Lourie und W. Yorke,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 33, 289 (1937)
- 11) J.W. Yarbo und R.S. Bornstein,
Clin. Res. 16, 471 (1968)
ref. unter 12)

- 12) G. Ehrhart und H. Ruschig,
Arzneimittel, Bd. 5
Verlag-Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972
- 13) H. Jensch,
Arzneimittel-Forschung (Drug-Res.) 5, 634 (1955)
- 14) H. Jensch,
D.B.P. 878 651 v. 22.5.1951, ref. C. 54, 1544 (1954)
US - Pat. 2 673 197, ref. C.A. 49, 6303 g (1955)
- 15) B.A. Newton und R.W.F. le Page,
Biochem. J. 105, 50 P (1967)
- 16) B.A. Newton,
Biochem. J. 105, 50 P (1967), ref. C.A. 68, 56680 t (1968)
- 17) T.J. Watkins und G. Woolfe,
Nature (London) 169, 506 (1952)
- 18) S.S. Berg, L. Bretherick, K. Washborn
und W.R. Wragg,
J. Chem. Soc. (London) 1963, 4617, ibid 4623
- 19) S.S. Berg,
J. Chem. Soc. (London) 1963, 3635
- 20) S. Bance, H.J. Barber und A.M. Woolman,
J. Chem. Soc. (London) 1943, 1
- 21) A.J. Henry,
Nature (London) 152, 690 (1943)
- 22) J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wibberley,
J. Chem. Soc. (London) 1950, 3336 und 3341
- 23) O. Dann, E. Hieke, H. Hahn, H.-H. Miserre,
G. Lürding und R. Rößler,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
- 24) O. Dann, G. Bergen, E. Demant und G. Volz,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 25) H. Fick
Diss. Erlangen 1971

- 26) O. Dann, G. Bergen, E. Demant und G. Volz,
Liebigs Ann. Chem. 749, 87-89 (1971)
- 27) H. Loewe und J. Urbanietz,
Intern. Congr. Chemotherap., Proc., 3rd, Stuttgart 2, 1952 (1963)
- 28) H. Loewe und J. Urbanietz,
D.B.P. 1 241 832 v. 7.6.1967,
ref. C.A. 68, 49639 h (1968)
- 29) H. Loewe, J. Urbanietz und H. Mieth,
Intern. Congr. Chemotherap., Proc., 5th, 2, 645 (1967)
ref. C.A. 70, 47042 a (1967)
- 30) H. Loewe,
Privatmitteilung
- 31) J. Williamson,
Exp. Parasitol. 12, 323 (1962)
- 32) E. Fischer,
Liebigs Ann. Chem. 236, 133 (1886)
- 33) O. List,
Ber. Deut. Chem. Ges. 26, 2452 (1893)
- 34) A. Pictet,
Ber. Deut. Chem. Ges. 19, 1064 (1886)
- 35) S.G.P. Plant und A.E.J. Wilson,
J. Chem. Soc. (London) 1939, 237
- 36) D.W. Ockenden und K. Schofield,
J. Chem. Soc. (London) 1957, 3175
- 37) Organic Synthesis, Coll. Vol. II, S. 156
John Wiley & Sons, Inc., New York 1948
- 38) S. Weisl,
Monatsh. Chem. 26, 984 (1905)
- 39) O. Dann, J. Lang und H. Vohl,
Liebigs Ann. Chem. 631, 116 (1960)
- 40) R.E. Rindfusz, P.M. Ginnings und V.L. Harnack,
J. Amer. Chem. Soc. 42, 162 (1920)

- 41) A. Reissert,
Ber. Deut. Chem. Ges. 30, 1030 (1897)
- 42) L. Velluz, G. Müller und A. Allais,
D.B.P. 1 122 945 v. 1.2.1962, ref. C.A. 57, 16564 (1962)
- 43) Organic Synthesis, Vol. XLIII S.40,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1963
- 44) F.C. Uhle,
J. Amer. Chem. Soc. 71, 761 (1949)
- 45) A. Korczynski und L. Kierzek,
Gazz. Chim. Ital. 55, 367 (1925)
- 46) Organikum, S. 600, 9.Auflage,
VEB Deutscher Verlag d. Wissensch., Berlin 1970
- 47) Organikum, S. 223, 9.Auflage,
VEB Deutscher Verlag d. Wissensch., Berlin 1970
- 48) A. Gaiffre und J. Arbelet,
C.R. Acad. Sci., Ser. C 1971, 272 (4), 410-412
ref. C.A. 74, 87556 k
- 49) Ullmann's Encyclopädie der technischen Chemie,
3.Auflage, Bd.12, S. 763,
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1960
- 50) I.G. Farbenindustrie A.G.
Brit. Pat. 488 642 v. 5.11.1936, ref. C. 1939, 1061
- 51) S. Bance, H.J. Barber und A.M. Woolman
J. Chem. Soc. (London) 1943, 1 = 20)
- 52) L. Friedman und H. Shechter,
J. Org. Chem. 26, 2522 (1961)
- 53) A. Pinner,
"Die Imidoäther und ihre Derivate",
Verlag Oppenheim, Berlin 1892
- 54) H.D. Hartough,
Thiophene and Derivatives,
in A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds,
Vol. 3,
Interscience Publishers, Inc., New York 1952

- 55) A.P. Dunlop und F.N. Peters,
The Furans,
Reinhold Publishing Corporation, New York 1953
- 56) J. v. Heid und R. Levine,
J. Org. Chem. 13, 411 (1948)
- 57) H.D. Hartough und A.J. Kosak,
J. Amer. Chem. Soc. 69, 3093 (1947)
- 58) J.R. Johnson und G.E. May,
Organic Synthesis, Coll. Vol. II, S.8,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1948
- 59) R. Brunck,
Liebigs Ann. Chem. 272, 201 (1893)
- 60) A. Calvaire und R. Pallaud,
Compt. rend. 250, 3194 (1960)
ref. C.A. 55, 21093 g (1961)
- 61) H.M. Kissman, D.W. Farnsworth und B. Witkop,
J. Amer. Chem. Soc. 74, 3948 (1952)
- 62) R. Robinson und R.H. Cornforth,
J. Chem. Soc. (London) 1942, 680
- 63) W.E. Noland, K.R. Rush und L.R. Smith,
J. Org. Chem. 31, 65 (1966)
- 64) W.E. Noland, K.R. Rush und L.R. Smith,
J. Org. Chem. 28, 2262 (1963)
- 65) D.A. Kinsley und S.G.P. Plant,
J. Chem. Soc. (London) 1958, 1
- 66) A. Da Settimo und M.F. Saettone,
Tetrahedron (London) 21 (4), 823 (1965)
- 67) H. Gilman und G.F. Wright,
J. Amer. Chem. Soc. 53, 1923 (1931)
- 68) J.D. London und J. Ogg,
J. Chem. Soc. (London) 1955, 739
- 69) R. Möhlau,
Ber. Deut. Chem. Ges. 15, 2487 (1882)

- 70) E. Fischer,
Liebigs Ann. Chem. 236, 134 (1886)
- 71) E. Fischer und Th. Schmitt,
Ber. Deut. Chem. Ges. 21, 1073 (1888)
- 72) A. Angeli und F. Angelico,
Gazz. Chim. Ital. 30 II, 275 (1900)
- 73) E.B. Womack, N. Campbell und G.B. Dodds,
J. Chem. Soc. (London) 1938, 1402
- 74) H.P. Patel und J.M. Tedder,
J. Chem. Soc. (London) 1963, 4593
- 75) E. Shaw,
J. Amer. Chem. Soc. 76, 1384 (1954)
- 76) V. Castellana und A. d'Angelo,
Gazz. Chim. Ital. 36 II, 56 (1906)
- 77) U. Simon, O. Süss und L. Horner,
Liebigs Ann. Chem. 697, 18 (1966)
- 78) J.C. Sheehan,
J. Amer. Chem. Soc. 77, 1067 (1955)
- 79) K. Piers, C. Meimaroglou, R.V. Jardine und
R.K. Brown,
Can. J. Chem. 41, 2399 (1963)
- 80) R.L. Hinmann und C.P. Baumann,
J. Org. Chem. 29, 1206 (1964)
- 81) W.B. Lawson, A. Patchornik und B. Witkop,
J. Amer. Chem. Soc. 82, 5918 (1960)
- 82) S.G.P. Plant und M.L. Tomlinson,
J. Chem. Soc. (London) 1933, 955
- 83) K. Kaji und H. Nagashima,
J. Pharm. Soc. Japan 72, 1589 (1952),
ref. C.A. 47, 9317 i (1953)
- 84) F. Weygand und E. Richter,
Chem. Ber. 88, 499 (1955)

- 85) G. Plancher und E. Soncini,
Gazz. Chim. Ital. 32 II, 452, 462 (1902)
- 86) W. Madelung und O. Wilhelmi,
Chem. Ber. 57, 234 (1924)
- 87) J.H. Binks und J.H. Ridd,
J. Chem. Soc. (London) 1957, 2398
- 88) Organikum, S. 329, 9. Auflage,
VEB Deutscher Verlag d. Wissensch., Berlin 1970
- 89) W.R. Wragg, K. Washborn, K.N. Brown und J. Hill,
Nature (London) 182, 1005 (1958)
- 90) G. Bergen,
Diss. Erlangen 1968
- 91) G. Lürding,
Diss. Erlangen 1968
- 92) H. Plieninger,
Chem. Ber. 88, 370 (1955)
- 93) R. Robinson, R.H. Cornforth und T.F. West,
US-Pat. 2 407 452 v. 10.9.1946,
ref. C.A. 41, 488 b (1947)
- 94) "Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie",
E. Merck AG, Darmstadt
- 95) J.F. McGhie, C. Morton, B.L. Reynolds
und J.W. Spence,
J. Soc. Chem. Ind. (London) 68, 328 (1949)
ref. C.A. 44, 3466 d (1950)
- 96) Organikum, 9. Auflage, S. 598,
VEB Deutscher Verlag d. Wissensch., Berlin 1970
- 97) A.F. Shepard, N.R. Winslow und J.R. Johnson,
J. Amer. Chem. Soc. 52, 2083 (1930)
- 98) K.J. Hayes und J.G. Michels,
US-Pat. 2 976 300 v. 21.3.1961, ref. C.A. 55, 16567 b (1961)
- 99) H. Gilman und G.F. Wright,
J. Amer. Chem. Soc. 52, 4165 (1930)

- 100) S. Funahashi und S. Nishida,
J. Scient. Research Inst., Vol. 45, S. 109 (1951)
- 101) W. Steinkopf und J. Schubert,
Liebigs Ann. Chem. 424, 1 (1920)
- 102) G. Volz,
Privatmitteilung
- 103) A. Collet,
Bull. Soc. Chim. Fr. 3 17, 74
- 104) E. Leete,
J. Amer. Chem. Soc. 81, 6023 (1959)
- 105) A. D. Frasca,
Anal. Asoc. Quim. Arg. 50 (2), 162 (1962)
ref. C.A. 59, 12744 a (1963)
- 106) A. P. T. Easson und F. L. Pyman,
J. Chem. Soc. (London) 1931, 2994
- 107) O. Diels und W. Ruske,
Einführung in die organische Chemie, 21. Auflage,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966

LEBENS LAUF

17. 9. 1941 Geboren in Königstein/Elbe als zweites von drei Kindern
Vater: Walter Zeh, Holzkaufmann
Mutter: Gertraute Zeh, geb. Wollner
- 1948-1954 Besuch der Volksschule in Johnsbach/Erzgeb.
- 1954-1962 Besuch des Gymnasiums in Aulendorf/Württ.,
der Albert-Schweitzer-Schule in Nienburg/Weser
und der Oberrealschule in Donauwörth/Schwaben
18. 7. 1962 Abitur an der Oberrealschule in Donauwörth
- Okt. 1962 - Apothekerpraktikant in der Hofapotheke in Augsburg
Sept. 1964
17. 9. 1964 Pharmazeutisches Vorexamen in Augsburg
- Nov. 1964 - Studium der Pharmazie in Erlangen
Juli 1967
11. 8. 1967 Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen
- Okt. 1967 - Kandidat und approbierter Mitarbeiter in der
Dez. 1969 Hofapotheke in Augsburg
1. 10. 1968 Approbation als Apotheker
- Jan. 1970 - Wehrdienst als Stabsapotheker bei der Bundeswehr
Juni 1971
- ab 1. 10. 1971 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei
Professor Dr. O. Dann am Institut für Angewandte
Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
- ab 1. 9. 1972 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle
27. 10. 1973 Eheschließung mit Fräulein Veronika Müller
aus Nürnberg

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990